UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1954 – N° 164

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES DES GERMES ISOLÉS AU COURS D'AFFECTIONS MICROBIENNES.

ÉTUDE DE L'ACTION PROLONGÉE "IN VITRO" DES ANTIBIOTIQUES MAJEURS SUR CES GERMES. APPLICATION A LA CLINIQUE.

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 30 Juillet 1954

PAR

Yves-Albert-Marie WARLUZEL

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
DIPLÔMÉ DE MÉDECINE TROPICALE

né à Nouméa (Nouvelle Calédonie), le 20 Juillet 1928.

Examinateurs de la Thèse :

MM. SARIC, professeur..... *Président*
FABRE, professeur.....
Mlle ROUGIER, maître de conférences agrégé.... *Juges*
M. FAURE, maître de conférences agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1954

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547308_0002

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1954 – N° 164

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES DES GERMES ISOLÉS AU COURS D'AFFECTIONS MICROBIENNES.

ÉTUDE DE L'ACTION PROLONGÉE "IN VITRO" DES ANTIBIOTIQUES MAJEURS SUR CES GERMES. APPLICATION A LA CLINIQUE.

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 30 Juillet 1954

PAR

Yves-Albert-Marie WARLUZEL

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
DIPLÔMÉ DE MÉDECINE TROPICALE

né à Nouméa (Nouvelle Calédonie), le 20 Juillet 1928.

Examinateurs de la Thèse

MM. SARIC, professeur.....	*Président*
FABRE, professeur.....	*Juges*
Mlle ROUGIER, maître de conférences agrégé....	
M. FAURE, maître de conférences agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1954

FACULTÉ DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE.
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX / BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN / MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS

	MM.
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	F.-J.TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DUBARRY

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Section Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER
Anatomie pathologique	LÉGER
Anatomie	RIGAUD
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE

	MM.
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER / QUILICHINI
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

M. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN / LENG-LÉVY / MORETTI / LAVIGNOLLE
Chirurgie générale	LAUMONIER / CHAVANNAZ / VILLAR / TINGAUD / DEPAULIS
Obstétrique	CHASTRUSSE / FAUGÈRE

	MM.
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER / PÉRY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Anatomie	CABANIÉ
Cryptogamie	LAUBIE

	MM.
Obstétricie sociale	MAHON
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER / VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	BENELLI

Le Secrétaire principal de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Avec toute mon affection et ma reconnaissance.

A MA GRAND'MÈRE

A MES FRÈRES ET A MES SŒURS

A MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re Classe Pennaneac'h

CHEF DU SERVICE D'HYGIÈNE ET DE BACTÉRIOLOGIE
DE LA IIIe RÉGION MARITIME
PROFESSEUR A L'ÉCOLE D'APPLICATION
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE
SPÉCIALISTE DES HÔPITAUX MARITIMES
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER D'ACADÉMIE

Qui nous a toujours si aimablement ouvert son Laboratoire et dispensé ses conseils.
En même temps que lui, c'est également tout son personnel que nous remercions.

A Monsieur le Médecin de 1re Classe MOLLARET

ASSISTANT DES HÔPITAUX MARITIMES

Qui nous a inspiré cette thèse et a tant contribué à sa mise au point, ne cessant d'y consacrer tous ses moments de loisir pendant huit mois.

A TOUS LES MÉDECINS DE L'HOPITAL MARITIME DE SAINTE-ANNE

Pour leur compréhension et leurs encouragements.

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. MOUSTARDIER

MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ DE BACTÉRIOLOGIE

MÉDECIN DES HÔPITAUX COLONIAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MÉDAILLE DE LA RÉSISTANCE FRANÇAISE

MÉDAILLE COLONIALE

MÉDAILLE DES ÉPIDÉMIES

OFFICIER D'ACADÉMIE

Pour la bienveillance avec laquelle il nous a toujours accueilli et conseillé.

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF DE 2e CLASSE BRISOU (E. R.)

AGRÉGÉ DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

EX-PROFESSEUR A L'ÉCOLE D'APPLICATION

DOCTEUR ÈS SCIENCES

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MÉDAILLE DES ÉPIDÉMIES

Auprès de qui nous avons fait nos premières études de laboratoire.

AU DOCTEUR YVES CHABBERT

DE L'INSTITUT PASTEUR DE PARIS

Qui nous a toujours reçu avec tant d'amabilité dans son laboratoire de l'Institut Pasteur, et dont les aides technique et matérielle, dispensées sans réserve, nous furent si précieuses.

A Monsieur le Médecin Général de 2e Classe GALIACY

DIRECTEUR ADJOINT DES SERVICES DE SANTÉ DES ARMÉES

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

MÉDAILLE DE LA RÉSISTANCE

OFFICIER D'ACADÉMIE

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re Classe SIMON

CHEF DU 4e BUREAU

(DIRECTION DES SERVICES DE SANTÉ DES ARMÉES)

MÉDECIN DES HÔPITAUX DE LA MARINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER D'ACADÉMIE

MÉDAILLE D'ARGENT DE L'ÉDUCATION PHYSIQUE

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DE 1re CLASSE TABET

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
SPÉCIALISTE DES HÔPITAUX MARITIMES
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR
COMMANDEUR DE L'ORDRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE
OFFICIER DU MÉRITE MARITIME

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF DE 1re CLASSE CONSTANS

SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
SPÉCIALISTE DES HÔPITAUX MARITIMES
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE 1939-1945

A MONSIEUR L'ABBÉ HENRI LURTON

AUMÔNIER DE LA MARINE
AUMÔNIER DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

A NOS PROFESSEURS ET AUX OFFICIERS
DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

A NOS JUGES

MONSIEUR LE DOCTEUR J. FAURE

MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

CHEF DU LABORATOIRE DE NEUROTECHNIQUE

DU CENTRE HOSPITALIER RÉGIONAL

CROIX DE GUERRE 1939-1945

MADEMOISELLE LE DOCTEUR G. ROUGIER

MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ DE PHYSIOLOGIE

OFFICIER D'ACADÉMIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. FABRE

PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE

DIRECTEUR DE L'INSTITUT D'ÉDUCATION PHYSIQUE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MÉDAILLE MILITAIRE

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SARIC

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE ET EXPÉRIMENTALE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

Nous le remercions très respectueusement de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
LA SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES DES GERMES ISOLÉS
AU COURS D'AFFECTIONS MICROBIENNES

AVANT-PROPOS

Le nombre sans cesse croissant des antibiotiques, la multiplicité des techniques d'étude de la sensibilité des microbes aux différents antibiotiques, les termes de plus en plus spécialisés utilisés par les hommes de laboratoire qui s'occupent de cette question, sont autant de facteurs contribuant à établir une certaine confusion dans l'esprit du clinicien. Celui-ci, en effet, n'a pas à entrer dans le détail des techniques et réclame surtout un langage simple et des renseignements précis sur lesquels il puisse se baser afin d'établir une thérapeutique raisonnable.

Il est donc nécessaire que les techniques soient précisées et standardisées une fois pour toutes, afin que le médecin puisse obtenir des résultats comparables entre eux.

En France, les différentes méthodes d'étude de la sensibilité microbienne aux antibiotiques ont été parfaitement mises au point et standardisées par Y. Chabbert, et il est maintenant admis par tous qu'il faut distinguer, dans l'étude de la sensibilité aux antibiotiques, la recherche du pouvoir bactériostatique et la recherche du pouvoir bactéricide.

Si nous considérons, en outre, que la thérapeutique sulfamidée peut encore, même actuellement en pleine ère des

antibiotiques fungiques, rendre de précieux services (et nous le prouverons au cours de ce travail), nous voyons en somme que l'étude de la sensibilité d'un microbe aux antibiotiques pourra comporter trois temps :

— Etude du pouvoir bactériostatique ;

— Etude du pouvoir bactéricide des antibiotiques isolés et de leurs associations ;

— Enfin, étude de la sensibilité aux sulfamides.

Cette étude, si elle doit être faite en totalité, demande beaucoup de temps et un personnel parfaitement qualifié. Elle est, de ce fait, impossible pour certains cas aigus, ou parfois bénins, où il est nécessaire d'agir rapidement, et nous pensons en particulier ici au cas du médecin praticien de ville qui désire instaurer une thérapeutique antibiotique à bon escient, sans pour cela être obligé d'attendre plusieurs jours le résultat du laboratoire.

Quel test utiliser alors, quelle méthode employer ?

Dans quels cas est-il nécessaire de faire l'étude du pouvoir bactériostatique ou celle du pouvoir bactéricide, ou encore faut-il chercher systématiquement la sensibilité aux sulfamides ?

C'est à ces diverses questions que nous nous sommes efforcé de répondre dans ce travail.

Nous pensons pouvoir déduire des cinq cents études de « sensibilité » à l'action bactériostatique et des quelque cent cinquante études de « sensibilité » à l'action bactéricide pratiquées au laboratoire de l'Hôpital maritime Sainte-Anne, des conclusions d'un intérêt pratique appréciable.

Mais, avant d'aller plus avant, nous pensons qu'il n'est peut-être pas inutile de rappeler quelques notions qui doivent être absolument nettes dans l'esprit de celui qui « manie » les antibiotiques en se fiant aux résultats de l'expérimentation « in vitro ».

Qu'appelle-t-on pouvoir bactériostatique, pouvoir bactéricide ? Comment les détermine-t-on ? Quelles sont les méthodes utilisées ?

Nous avons ainsi divisé notre travail en deux parties :

I. — Rappel des notions actuelles concernant l'action des antibiotiques sur les bactéries; les techniques utilisées;

II. — Etude de la sensibilité des germes isolés au cours d'affections médico-chirurgicales diverses. Cette partie du travail se subdivisera elle-même en plusieurs chapitres pour la commodité de la lecture :

— Etude de l'action bactériostatique des antibiotiques;

— Etude de l'action bactéricide des antibiotiques;

— Etude de l'action globale prolongée des antibiotiques;

— Etude de la sensibilité aux actions des sulfamides;

— Application à la clinique des résultats du laboratoire et conséquences pratiques pour le médecin praticien.

PREMIÈRE PARTIE

RAPPEL DES NOTIONS ACTUELLES CONCERNANT L'ACTION DES ANTIBIOTIQUES SUR LES BACTÉRIES.

LES TECHNIQUES.

Si nous considérons une série de tubes de milieu ensemencé avec une bactérie donnée dans lesquels on ajoute des concentrations croissantes d'un antibiotique, en observant la culture à des temps successifs on constatera les faits suivants :

— Au-dessous d'une certaine concentration, il y a croissance normale de la culture;

Puis, à mesure que la concentration augmente, il se produira une inhibition progressivement croissante de celle-ci. On rencontre d'abord :

— Une zone dite de « bactériostase », où la croissance est plus ou moins altérée selon la concentration en antibiotique,

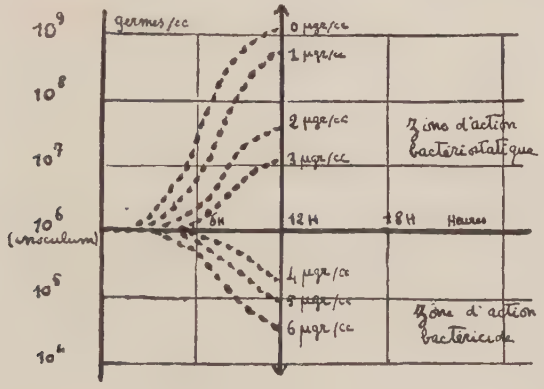

Fig. 1.

mais où toujours, cependant, le nombre des germes est supérieur à celui qui a été ensemencé;

— Une zone dite « bactéricide », où il y aura au contraire un abaissement plus ou moins marqué du nombre des germes ensemencés, cet abaissement pouvant aller jusqu'à la stérilisation complète.

Si l'on porte sur un graphique les résultats énoncés ci-dessus concernant la croissance microbienne dans le temps, de cette série de tubes, on obtient le schéma ci-dessus (fig. 1).

Nous voyons ainsi que, dans les tubes 1, 2 et 3 contenant respectivement 1, 2 et 3 $\mu g/cm^3$ d'antibiotique, la croissance n'a plus sa courbe normale qui est abaissée, ralentie; cependant, le nombre des germes de chaque tube reste supérieur à celui de l'inoculum (10^6) : c'est la zone de bactériostase.

Au contraire, avec les tubes 4, 5 et 6, nous sommes dans la zone d'action bactéricide. Le nombre de germes ensemencés diminue régulièrement, et cette diminution du nombre de germes peut aller, on le conçoit, jusqu'à la stérilisation complète.

Un simple coup d'œil sur ce graphique nous montre donc que si l'effet bactériostatique d'un antibiotique est intéressant puisqu'il altère la croissance des microbes, on ne peut en conclure pour autant que la stérilisation de la culture s'ensuivra. Au contraire, l'effet bactéricide (tubes 4, 5 et 6) nous conduira beaucoup plus sûrement à la disparition totale des germes.

On aurait donc intérêt, en clinique, à demander systématiquement la concentration de l'antibiotique permettant d'obtenir une action bactéricide, mais celle-ci est le plus souvent irréalisable avec un seul antibiotique, car elle demanderait des doses beaucoup trop considérables, et en général dangereuses, pour le malade.

Par contre, en associant les antibiotiques entre eux, on obtient parfois des effets bactéricides fort nets, alors que chaque antibiotique étudié séparément n'avait aucune action. Ainsi, voit-on déjà que l'étude de l'action bactéricide des antibiotiques nous donnera surtout de précieux renseignements pour l'étude des associations d'antibiotiques.

En outre, il faut bien reconnaître aussi que la technique d'étude du pouvoir bactéricide est plus longue que celle du pouvoir bactériostatique.

Quelles sont donc ces techniques ?

Elles sont nombreuses, et pour ne pas alourdir inutilement ce chapitre nous nous contenterons d'exposer rapide-

ment celles qui sont les plus employées en France, c'est-à-dire celles qui ont été mises au point par CHABBERT à l'Institut Pasteur de Paris, et que nous avons toujours utilisées.

La détermination du pouvoir bactériostatique s'effectue de façon très simple par la *méthode des disques;* le principe en est le suivant : si l'on dispose en un point quelconque d'une gélose en boîte de PÉTRI une source d'antibiotique, celui-ci va diffuser dans la gélose, et sa concentration dans le milieu sera inversement proportionnelle à la distance de la source (c'est-à-dire d'autant plus faible que l'on s'éloignera de la source).

Un germe ensemencé préalablement sur la boîte sera ainsi inhibé sur une zone circulaire dont le diamètre sera plus ou moins grand selon sa sensibilité à l'antibiotique.

Dans la pratique, la source de l'antibiotique est représentée par un disque de papier buvard imprégné d'antibiotique, séché et titré. On utilise un disque différent pour chacun des antibiotiques que l'on veut utiliser et on les répartit à une distance égale sur une gélose en boîte de PÉTRI que l'on avait, immédiatement avant, ensemencée avec une dilution convenable d'une culture de vingt-quatre heures du germe à tester (cette dilution varie selon les germes).

Il est important, pour avoir une lecture valable, d'obtenir des colonies séparées les unes des autres (et non des colonies en nappe), mais suffisamment denses néanmoins pour que les cercles d'inhibition soient nets; I goutte de la dilution est déposée au centre de la gélose en boîte de Pétri et étalée avec une pipette Pasteur.

La lecture se fait après dix-huit heures de culture à l'étuve à 37°. Mais on conçoit aisément que, dans ces conditions, de nombreux facteurs secondaires soient susceptibles d'agir sur l'activité des antibiotiques *in vitro* et peuvent ainsi fausser les résultats.

Citons rapidement les principaux :

La constitution de la gélose, par exemple, qui est un

milieu complexe et comprend de nombreux constituants protidiques et glucidiques : ceux-ci peuvent varier en quantité et en qualité d'une gélose à l'autre, et agir de façon imprévisible sur l'antibiotique; le *p*H du milieu est également une notion importante à contrôler, car il influe sur l'activité des antibiotiques de façon variable : pénicilline et auréomycine sont plus actives en milieu acide, la streptomycine, au contraire, en milieu alcalin; certains antibiotiques sont plus actifs sur les *germes en voie de croissance* (donc sur les milieux riches), d'autres, au contraire, seront d'autant plus actifs que le milieu est plus pauvre; la *présence de sang ou de sérum* a également des effets très variables : ils agissent à la fois sur l'activité de l'antibiotique (inhibition de l'auréomycine par exemple) et sur la croissance du germe; enfin, certains antibiotiques étant thermolabiles (l'auréomycine), il est important que *la température* soit toujours la même et que la durée du séjour à l'étuve ne dépasse pas les normes fixées.

Ainsi, le taux de sensibilité est donc essentiellement une « variable » suivant l'expression de Chabbert, et l'étendue des variations possibles peut être grande même en utilisant toujours une technique identique. C'est pourquoi il est absolument indispensable, lorsque l'on utilise cette méthode des disques — méthode qui reste cependant la plus rapide et la plus simple —, de toujours comparer les résultats donnés par la souche à titrer avec ceux fournis par une souche test, c'est-à-dire de sensibilité connue.

On utilise en général, pour les germes aérobies courants, la souche staphylocoque Londres (collection de l'Institut Pasteur, Paris), et l'on fait parallèlement les titrages de la souche à étudier et celui de la souche de Londres en utilisant le même milieu de culture dans les mêmes conditions et avec la même série de disques.

Pour chaque antibiotique on calcule, en millimètres, la différence de diamètre de la zone d'inhibition obtenue entre la souche test et la souche à titrer, et on reporte cette

différence en plus ou en moins sur l'ordonnée d'un graphique comportant une courbe pour chaque antibiotique utilisé; à l'aide de la courbe correspondante, on lit sur l'abscisse le taux de sensibilité de la souche à titrer pour chaque antibiotique. Ce taux est exprimé en u. O./cm^3 pour la pénicilline et en μg/cm^3 pour les autres antibiotiques.

Exemple. — Une différence de — 5 mm pour le chloramphénicol donne un taux de sensibilité de la souche à titrer de 8 μg/cm^3; une différence de — 6 mm pour la pénicilline donne un taux de sensibilité de 0,1 u. O./cm^3, etc.

Ce taux de sensibilité correspond évidemment non à un chiffre précis, mais à un ordre de grandeur aux limites assez larges, qui doit être comparé à un autre ordre de grandeur, celui des concentrations en antibiotiques obtenues dans les humeurs avec un traitement habituel, ou « taux thérapeutique ». Ces « taux thérapeutiques » varient dans les limites suivantes :

Pénicilline	0,1	à 1	u. O./cm^3.
Streptomycine	2	à 10	μg/cm^3.
Auréomycine	1	à 6	μg/cm^3.
Terramycine	2	à 8	μg/cm^3.
Chloramphénicol	3	à 15	μg/cm^3.

Et on considère comme *très sensibles ou sensibles* (+ à + + +) les souches dont le taux de sensibilité est au-dessous ou au niveau du taux thérapeutique; *limites* (±) celles dont le taux de sensibilité est légèrement au-dessus du taux thérapeutique; *résistantes ou insensibles* celles dont le taux de sensibilité est très au-dessus du taux thérapeutique.

Il est évident que, dans certains cas, lorsqu'il est possible d'instituer un traitement local (affections urinaires, oto-rhino-laryngées, affections cutanées), une souche peut être considérée comme insensible, c'est-à-dire échapper au traitement par voie sanguine, alors qu'elle peut être atteinte en

réalité par des concentrations plus élevées, réalisables *in situ*. D'où l'intérêt de donner une réponse quantitative lorsqu'elle est possible, même lorsque le germe est insensible aux « taux thérapeutiques humoraux ».

En résumé, technique facile, rapide, permettant une réponse vingt-quatre heures après l'isolement du germe sur bouillon.

⁂

L'étude du pouvoir bactéricide des associations d'antibiotiques se recherchera systématiquement dans tous les cas où leur action bactériostatique se sera révélée insuffisante.

Le principe consiste à réaliser une suspension de germes dans un milieu liquide contenant des concentrations d'antibiotiques, isolés et associés; ces concentrations sont prises dans la zone des concentrations humorales et réalisées à l'aide de diques imprégnés d'antibiotique et séchés; ceux-ci libéreront l'antibiotique lorsqu'on les immergera dans le milieu de culture.

Après un certain temps de contact, le nombre de germes capables de survivre est comparé au nombre de germes ensemencés : il s'agit donc d'évaluer le nombre des survivants. Cette évaluation se fait par culture en stries sur milieu gélosé.

Il faut donc, dans un premier temps, préparer « l'inoculum », le distribuer dans les tubes destinés à recevoir les disques d'antibiotiques et apprécier le nombre de germes qu'il contient.

Pour cela, on ensemence 25 cm^3 de milieu de culture standard avec 0,1 cm^3 (II gouttes) d'une culture de vingt-quatre heures en bouillon du germe à étudier, on a ainsi une dilution au 1/250^e d'une culture de vingt-quatre heures. C'est l'inoculum. On le répartit, à raison de 2 cm^3 par tube,

dans dix tubes à hémolyse stériles, tubes où l'on avait préalablement distribué les disques de la façon suivante (*) :

Numéros des tubes examinés.									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
P	P	P	P						
	S			S	S	S			
		C			C		C	C	
			AT			AT		AT	AT

(Les résultats donnés par l'auréomycine et la terramycine étant sensiblement parallèles, on utilise en général des disques imprégnés par la terramycine, celle-ci étant plus stable que l'auréomycine.)

Les disques sont donc immergés dans 2 cm³ de milieu ensemencé et ont été préparés de façon à donner les concentrations d'antibiotiques suivantes :

Pénicilline..... 1 ou 10 u. O./cm³ (selon le disque utilisé).
Streptomycine..... 10 μg/cm³.
Chloramphénicol... 15 μg/cm³.
Auréomycine
ou terramycine... 5 μg/cm³.

On laisse les tubes, bouchés avec du coton stérile, une heure à la température du laboratoire, puis on les met à l'étuve à 37° pendant un temps plus ou moins long selon les germes et l'effet que l'on veut obtenir.

Avec les 5 cm³ restant de l'inoculation (dilution au 1/250ᵉ d'une culture de vingt-quatre heures), on prépare des dilutions au 1/10ᵉ, au 1/100ᵉ et au 1/1.000ᵉ dans de l'eau distillée stérile. On a ainsi quatre dilutions qui correspondent :

— La première à l'inoculum proprement dit (dilution au 1/250ᵉ de la culture de vingt-quatre heures) ;

— La deuxième à l'inoculum dilué au 1/10ᵉ (dilution au 1/2.500ᵉ de la culture de vingt-quatre heures) ;

(*) P = pénicilline; S = streptomycine; C = chloramphénicol; AT = auréomycine ou terramycine.

— La troisième à l'inoculum dilué au 1/100e (dilution au 1/25.000e de la culture de vingt-quatre heures) ;

— La quatrième à l'inoculum dilué au 1/1.000 (dilution au 1/250.000e de la culture de vingt-quatre heures).

On prélève alors une anse de platine de chacune de ces dilutions que l'on dépose en stries de 5 cm de long sur une gélose en boîte de Pétri. On porte à l'étuve à 37° pendant

Fig. 2.

Les 2e, 5e, 6e et 7e stries verticales (en partant de la gauche), correspondant aux tubes additionnés de streptomycine, montrent une stérilisation de ces tubes.

Horizontalement, de haut en bas : les 4 stries témoin (la première, qui correspond à une dilution au 1/1.000e de l'inoculum, ne présente pas de colonies; la seconde en présente trois...).

seize à dix-huit heures, et le nombre de colonies qui se seront développées nous permettra de déduire le nombre de germes de chaque dilution.

Dans un deuxième temps, le lendemain, on prélèvera de la même manière une anse de platine dans chacun des tubes contenant les disques d'antibiotiques, et l'on fera avec chacune une strie de 5 cm de long sur une gélose en

boîte de Pétri. On obtiendra ainsi dix stries par boîte pour chaque germe à étudier. On laisse vingt-quatre heures à l'étuve à 37° et, le lendemain, donc le troisième jour, on pourra faire la lecture (fig. 2).

Celle-ci est très simple, car il suffira alors de comparer le nombre ou la densité des colonies qui ont poussé aux stries correspondantes obtenues avec l'inoculum et ses dilutions.

C'est ainsi que lorsque la densité des colonies obtenues sera égale ou supérieure à celle obtenue avec :

L'inoculum, on dira qu'il y a 100 % (ou plus) de survivants;

L'inoculum dilué au 1/10e, on dira qu'il y a 10 % de survivants;

L'inoculum dilué au 1/100e, on dira qu'il y a 1 % de survivants;

L'inoculum dilué au 1/1.000e, on dira qu'il y a 0,1 % de survivants.

S'il n'y a pas de colonie ou si elles sont en nombre inférieur à celui obtenu avec la dilution au 1/1.000e, on considère qu'il reste encore 0,01 % de survivants.

On voit ainsi que point n'est besoin de calculer exactement le nombre de germes survivants, celui-ci étant donné par un simple pourcentage par rapport à la numération de l'inoculum. Le résultat peut être exprimé par un schéma triangulaire extrêmement simple à lire et à interpréter (*) ; par exemple :

	P	S	C	AT
P	100 p. 100	100 p. 100	10 p. 100	100 p. 100
S		100 p. 100	10 p. 100	100 p. 100
C			10 p. 100	0,1 p. 100
AT				100 p. 100

(*) P = pénicilline; S = streptomycine; C = chloramphénicol; AT = auréomycine ou terramycine.

Dans ce cas, et en supposant que la lecture a été faite au bout de vingt-quatre heures, l'association bactéricide la plus favorable est chloramphénicol + auréomycine (ou terramycine) qui ne laisse subsister que 0,1 p. 100 des germes ensemencés.

Au cours de ce travail, au chapitre suivant, nous montrerons tout l'intérêt que présente cette méthode et les données particulièrement pratiques que nous en avons retirées au fur et à mesure que nos résultats devenaient plus nombreux.

La détermination de la sensibilité aux sulfamides, enfin, est basée sur le même principe que l'étude du pouvoir bactériostatique des antibiotiques. Il s'agit donc, ici aussi, d'une technique utilisant des disques de buvard, mais ceux-ci sont imprégnés de sulfamides au lieu d'antibiotiques. Les disques sont déposés sur une gélose en boîtes de Pétri et déterminent dans celles-ci des concentrations décroissantes au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la source, c'est-à-dire du disque.

Un point mérite cependant d'être précisé dans cette technique, c'est le milieu de culture : en effet, les peptones qui entrent dans la composition de la gélose nutritive habituelle possèdent un fort effet antisulfamide qui rend tout titrage impossible.

Il est donc nécessaire d'utiliser un milieu qui soit dépourvu ou très pauvre en peptones, ou bien d'ajouter à ce milieu une substance qui annule leur effet antisulfamide.

Dans ce but, diverses formules ont été successivement proposées : macérations et infusions à base de viande, sans peptone (exemple : infusions de placenta), milieux à base d'hydrolysats de caséine et, surtout, l'adjonction au milieu de culture de globules rouges hémolysés de Cheval qui possèdent la propriété de neutraliser l'effet antisulfamide

des peptones, ainsi que l'ont montré Harper et Cawston.

Nous avons toujours utilisé dans ce travail le milieu préconisé par Chabbert, qui est une gélose nutritive à *p*H ajusté, à laquelle on ajoute une solution à 20 p. 100 de globules rouges hémolysés de Cheval.

L'ensemencement se fait comme pour l'étude de la sensibilité aux antibiotiques, en partant d'une dilution en eau distillée stérile (une anse à 1 goutte, selon les germes, pour 10 cm^3) d'une culture en bouillon de vingt-quatre heures, afin d'obtenir des colonies isolées et non une nappe.

1 goutte de cette dilution est étalée sur la boîte avec une pipette Pasteur coudée, et aussitôt après on dispose à la surface de la gélose les disques à distance régulière de la périphérie. On porte à l'étuve à 37° et on lit au bout de seize à dix-huit heures.

Autre fait à considérer ici : il n'existe pas encore de méthode quantitative permettant d'apprécier le taux de sensibilité aux sulfamides, et le test reste donc purement qualitatif.

On considère qu'une zone d'inhibition ayant un diamètre supérieur à 35 mm indique une sensibilité très marquée du germe à étudier au sulfamide correspondant; lorsque ce diamètre est compris entre 20 et 30 mm, cela indique une sensibilité moyenne; enfin, lorsque le diamètre est inférieur à 20 mm, ou s'il n'y a pas de zone d'inhibition, on considère que la souche est peu ou pas sensible.

L'étude de la sensibilité aux sulfamides a été pratiquée dans ce travail chaque fois qu'un germe isolé se révélait insensible aux antibiotiques. Si, dans l'ensemble, la plupart des germes ainsi résistants aux antibiotiques se sont montrés également insensibles aux sulfamides, nous avons pu constater par contre, dans certains cas pour quelques germes, et dans tous les cas pour d'autres, une sensibilité nette et constante à l'action des sulfamides, alors que l'action bactériostatique et l'action bactéricide des antibiotiques isolés ou associés se révélaient tout à fait inefficaces.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE DE LA SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES DES MICROBES ISOLÉS EN CLINIQUE.

GÉNÉRALITÉS

Nous avons étudié systématiquement la sensibilité des germes isolés d'affections microbiennes diverses, au laboratoire de bactériologie de l'Hôpital Sainte-Anne, pendant une période de huit mois.

Il s'agissait d'affections tantôt aiguës, tantôt chroniques, graves ou bénignes, médicales ou chirurgicales, telles que septicémies, affections urinaires, suppurations chirurgicales et oto-rhino-laryngées diverses, etc.

Les prélèvements ont été pratiqués dans les services respectifs, au lit du malade, et transportés immédiatement au laboratoire, où les divers examens et ensemencements étaient pratiqués aussitôt.

Pour chaque prélèvement il était effectué dans un premier temps un ensemencement dans des milieux de cultures ordinaires ou milieux spéciaux en vue de l'isolement du germe en cause, et dans un deuxième temps une identification microbienne complète du germe isolé. Ce n'est que dans un troisième temps, soit au minimum quarante-huit heures après le prélèvement, qu'il était procédé à l'étude de la sensibilité aux antibiotiques.

En effet, au début, à la demande des médecins traitants, nous avions été amené à pratiquer des antibiogrammes vingt-quatre heures après le prélèvement, c'est-à-dire dès que la culture avait poussé, avant toute séparation ou identification microbienne.

Si cette méthode peut à la rigueur convenir lorsque la culture est monomicrobienne, l'expérience nous a prouvé

combien elle est sujette à caution lorsque, au contraire, plusieurs micro-organismes cultivent dans le même bouillon de culture. Des antibiogrammes pratiqués ensuite sur chacun des germes séparément, à titre de contrôle, nous ont en effet donné des résultats tout à fait différents de ceux que l'on avait déduits de l'antibiogramme sur le mélange microbien.

En conséquence, dans la suite du travail, nous n'avons plus effectué que des antibiogrammes sur des germes isolés à l'état pur.

Etant donné la simplicité de la méthode et la rapidité de la réponse fournie, nous avons, dans tous les cas, commencé l'étude de la sensibilité des microbes isolés par la recherche *de l'action bactériostatique des antibiotiques.* Ensuite, lorsque cliniquement ou bactériologiquement les résultats obtenus par cette méthode s'avéraient insuffisants, nous avons cherché *l'action bactéricide des antibiotiques et de leurs associations.* Enfin, en cas de résistance totale des germes aux antibiotiques ou d'échec thérapeutique, nous avons étudié *la sensibilité aux sulfamides.*

Pour la commodité de l'exposé, nous étudierons séparément, et dans cet ordre, les résultats obtenus par ces trois techniques, et nous montrerons par leur comparaison les conclusions bactériologiques et pratiques qui résultent de ces recherches.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE DE L'ACTION BACTÉRIOSTATIQUE DES ANTIBIOTIQUES

Pour une interprétation plus facile, aussi bien que par esprit de systématique, nous avons groupé nos résultats en tenant compte de la provenance des prélèvements.

C'est ainsi que nous étudierons successivement les microbes provenant d'affections urinaires diverses, les germes isolés au cours de suppurations chirurgicales et oto-rhino-laryngologiques et, enfin, ceux qui provenaient d'états septicémiques et qui ont été isolés par hémoculture.

Nous ne rappellerons pas la technique utilisée qui est exposée dans la première partie de ce travail.

Nous avons insisté sur la nécessité impérieuse de n'interpréter les résultats que par comparaison à ceux fournis par une souche test (staphylocoque Londres).

Par cette méthode, on évite de nombreuses causes d'erreurs et l'on peut obtenir une réponse quantitative, c'est-à-dire exprimer le « taux limite de sensibilité » du germe examiné vis-à-vis des différents antibiotiques. Seul ce taux de sensibilité a de la valeur, car il sera comparé au « taux thérapeutique humoral », obtenu chez un individu traité. Ce taux est exprimé en $\mu g/cm^3$ de sérum sanguin ou de milieu de culture.

Pour la simplification de la réponse et son utilisation thérapeutique, on a l'habitude d'utiliser les termes de :

— Souche très sensible;
— Souche sensible;
— Souche limite;
— Souche insensible ou résistante.

Ces termes correspondent en fait à des concentrations d'antibiotiques déterminées. Nous ne croyons pas inutile de les répéter ici avant d'exposer nos résultats. Rappelons donc qu'une souche est considérée comme :

Très sensible (+ + +) :

à la pénicilline lorsqu'elle est inhibée par des taux inférieurs à 0,1 u. O./cm³;
à la streptomycine lorsqu'elle est inhibée par des taux inférieurs à 2 μg/cm³;
au chloramphénicol lorsqu'elle est inhibée par des taux inférieurs à 3 μg/cm³;
à l'auréomycine et à la terramycine pour des taux inférieurs à 1 μg/cm³.

Sensible (+) :

à la pénicilline lorsque l'inhibition est obtenue par une concentration comprise entre 0,1 et 1 u. O./cm³;
à la streptomycine lorsque l'inhibition est obtenue par une concentration comprise entre 2 et 10 μg/cm³;
au chloramphénicol lorsque l'inhibition est obtenue par une concentration comprise entre 3 et 15 μg/cm³;
à l'auréomycine ou à la terramycine lorsque l'inhibition est obtenue par une concentration comprise entre 1 et 8 μg/cm³.

Limite (±) :

à la pénicilline lorsque l'inhibition est obtenue par une concentration de 1 à 3 u. O./cm³;
à la streptomycine lorsque l'inhibition est obtenue par une concentration comprise entre 10 et 32 μg/cm³;

au chloramphénicol lorsque l'inhibition est obtenue par une concentration comprise entre 15 et 40 $\mu g/cm^3$;

à l'auréomycine ou à la terramycine lorsque l'inhibition est obtenue par une concentration comprise entre 8 et 32 $\mu g/cm^3$.

Insensible (0) :

lorsqu'elle est inhibée par des concentrations supérieures à ces taux.

I. — GERMES PRÉLEVÉS AU COURS D'AFFECTIONS URINAIRES

A l'occasion de différentes affections urinaires (cystites, pyélonéphrites, néphrites, lithiases, bactériuries transitoires au cours d'affections médicales), nous avons pu identifier les germes suivants :

17 staphylocoques dont 3 pathogènes (coagulase positive et culture sur milieu de Chapmann avec fermentation du mannitol) ;
23 *Streptococcus faecalis* (entérocoques) ;
65 *Escherichia coli;*
4 *Escherichia intermedium;*
1 *Escherichia freundii;*
10 *Aerobacter aerogenes;*
19 *Klebsiella;*
5 *Paracoli coliformes;*
1 *Paracolon cloacae;*
1 *Paracolon anaerogenes intermedium;*
1 *Shigella alcalescens;*
40 *Proteus;*
13 *Pseudomonas aeruginosa* (pyocyaniques) ;
3 *Achromobacter.*

Les antibiogrammes (pouvoir bactériostatique) pratiqués

pour chacun de ces microbes nous ont donné les résultats suivants :

1° Pour les 3 staphylocoques pathogènes :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline			1	2
Streptomycine ...	2			1
Chloramphénicol .		1	2	
Auréomycine	3			
Terramycine	1		2	

2° Pour les 14 staphylocoques non pathogènes :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline	5	1	5	3
Streptomycine ...	7		5	2
Chloramphénicol .	6		7	1
Auréomycine	6		7	1
Terramycine	9		5	

3° Pour les 23 entérocoques :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline	19		4	
Streptomycine ...	21			2
Chloramphénicol .	18	1	2	2
Auréomycine	19		4	
Terramycine	17	1	5	

4° Les 65 *Escherichia coli* ont présenté les sensibilités suivantes :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline	64	1		
Streptomycine ...	29	5	30	1
Chloramphénicol .	12	11	42	
Auréomycine	55	5	5	
Terramycine	53	7	5	

5° Les 4 *Escherichia intermedium* ont présenté les sensibilités suivantes :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline	4			
Streptomycine ...	4			
Chloramphénicol .	2	1	1	
Auréomycine	4			
Terramycine	4			

6° L'*Escheridia freundii* s'est montré :

Insensible aux actions bactériostatiques de la pénicilline, de la streptomycine et de la terramycine;

Sensible aux actions bactériostatiques du chloramphénicol et de l'auréomycine.

7° Les 10 *Aerobacter aerogenes* ont présenté les sensibilités suivantes :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline	10			
Streptomycine ...	9		1	
Chloramphénicol .	1		9	
Auréomycine	10			
Terramycine	9		1	

8° L'*Aerobacter cloacae* s'est montré insensible à l'action bactériostatique de tous les antibiotiques.

9° Les 19 *Klebsiella* ont présenté les sensibilités suivantes :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline	19			
Streptomycine ...	17		2	
Chloramphénicol .	8	1	10	
Auréomycine	11	4	4	
Terramycine	15	3	1	

10° Les 5 *Paracolobactum coliformes* ont présenté les sensibilités ci-dessous :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline	5			
Streptomycine ...	2	1	2	
Chloramphénicol .	2	1	2	
Auréomycine	4	1		
Terramycine	5			

11° Le *Paracolon anaerogenes intermedium* s'est montré :

Insensible à la pénicilline, l'auréomycine et la terramycine;

Sensible à la streptomycine et au chloramphénicol.

12° Les 40 *Proteus* ont présenté les sensibilités suivantes :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline	37		2	1
Streptomycine ...	27	3	10	
Chloramphénicol .	26	6	7	1
Auréomycine	39	1		
Terramycine	39	1		

13° Les 13 *P. aeruginosa* ont présenté les sensibilités suivantes :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline	13			
Streptomycine ...	13			
Chloramphénicol .	12	1		
Auréomycine	13			
Terramycine	13			

14° Les 3 *Achromobacter* ont révélé les sensibilités suivantes :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline	3			
Streptomycine ...	2		1	
Chloramphénicol .	3			
Auréomycine	3			
Terramycine	3			

II. — GERMES PRÉLEVÉS AU COURS D'AFFECTIONS PYOGÈNES

Nous avons isolé un certain nombre de germes à l'occasion des affections suivantes :

Pustules d'acné :
2 staphylocoques pathogènes.

Furoncles :
12 staphylocoques pathogènes.

Panaris :
4 staphylocoques pathogènes;
1 staphylocoque non pathogène.

Anthrax :
1 staphylocoque pathogène.

Phlegmon :
1 staphylocoque pathogène.

Affections cutanées diverses :
4 staphylocoques non pathogènes;
1 entérocoque;
1 *Proteus*.

Adénopathies fistulisées :
2 staphylocoques pathogènes;
1 staphylocoque non pathogène.

Hématomes infectés :

2 staphylocoques pathogènes;

1 *Escherichia coli.*

Abcès et suppurations diverses :

33 staphylocoques pathogènes;

12 staphylocoques non pathogènes;

1 streptocoque;

8 entérocoques;

4 *Escherichia coli;*

1 *Escherichia intermedium;*

3 *Proteus;*

2 *Pseudomonas aeruginosa.*

Pus de balanite :

1 staphylocoque pathogène;

1 *Proteus mirabilis.*

Pus d'urétrite :

1 *Escherichia coli.*

Liquides d'hydrocèle :

1 staphylocoque non pathogène.

Suppurations testiculaires :

1 staphylocoque pathogène;

1 *Paracolobactrum coliforme.*

Lochies et débris placentaires :

1 staphylocoque non pathogène;

2 *Escherichia coli.*

Fistule anale :

1 *Streptococcus faecalis.*

Liquides d'ascite :

1 *Escherichia intermedium;*

1 *Proteus mirabilis.*

Péritonites appendiculaires ou autres :

4 *Streptococcus faecalis;*

1 *Escherichia coli;*

1 *Providence;*

1 *Paracolobactrum coliforme;*
1 *Klebsiella;*
1 *Proteus;*
2 *Pseudomonas aeruginosa;*
1 *Clostridium multifermentans* (anaérobie).

Cicatrices suppurées :
3 staphylocoques pathogènes.

Suppurations de plaies opératoires ou d'amputations :
2 staphylocoques pathogènes;
2 staphylocoques non pathogènes;
5 *Streptococcus faecalis;*
6 *Escherichia coli;*
2 *Providence;*
1 *Klebsiella;*
1 *Proteus mirabilis;*
1 *Pseudomonas aeruginosa;*
1 *Achromobacter alcaligenes.*

Aspirations bronchiques :
2 staphylocoques pathogènes;
4 streptocoques pyogènes;
5 *Streptococcus faecalis;*
1 *Neisseria;*
1 *Escherichia coli;*
2 *Klebsiella pneumoniae;*
1 *Pseudomonas aeruginosa;*
1 *Achromobacter.*

1° Les 66 staphylocoques pathogènes ont montré les sensibilités suivantes :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline	31	9	7	19
Streptomycine ...	34	7	18	7
Chloramphénicol .	18	4	34	10
Auréomycine	30	8	24	4
Terramycine	27	12	26	1

2° Les 22 staphylocoques non pathogènes ont présenté les sensibilités suivantes :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline	10	1	5	6
Streptomycine ...	13	1	8	
Chloramphénicol .	17		5	
Auréomycine	12		10	
Terramycine	12	1	9	

3° Les 24 entérocoques ont présenté les sensibilités suivantes :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline	22		1	1
Streptomycine ...	22		2	
Chloramphénicol .	16	1	5	2
Auréomycine	19	1	4	
Terramycine	19	2	3	

4° Les 5 streptocoques ont présenté les sensibilités suivantes :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline	2	1	2	
Streptomycine ...	3	1	1	
Chloramphénicol .	2	1	2	
Auréomycine	2		3	
Terramycine	2	2	1	

5° Le *Neisseria crassa* s'est montré :

Sensible aux actions de la pénicilline, de la streptomycine, de l'auréomycine et de la terramycine;

Très sensible à l'action du chloramphénicol.

6° Les 16 *Escherichia coli* ont présenté les sensibilités suivantes :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline	16			
Streptomycine ...	6		10	
Chloramphénicol .	5	1	9	1
Auréomycine	11	3	2	
Terramycine	10	3	3	

7° Les 2 *Escherichia intermedium* ont présenté les sensibilités suivantes :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline	2			
Streptomycine ...	2			
Chloramphénicol .		1	1	
Auréomycine	1		1	
Terramycine		1	1	

8° Les 4 *Klebsiella* ont présenté les sensibilités suivantes :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline	4			
Streptomycine ...	3		1	
Chloramphénicol .	2		2	
Auréomycine	2	1	1	
Terramycine	3	1		

9° Les 2 *Paracolobactrum coliformes* se sont montrés tous deux :

a) *Insensibles* aux actions de la pénicilline, de l'auréomycine et de la terramycine;

b) *Sensibles « limite »* à l'action du chloramphénicol;

c) *Sensibles* à l'action de la streptomycine.

10° Les 3 *Providence* ont présenté les sensibilités suivantes :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline	3			
Streptomycine ...	3			
Chloramphénicol .	2		1	
Auréomycine	2	1		
Terramycine	3			

11° Les 8 *Proteus* ont présenté les sensibilités suivantes :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline	8			
Streptomycine ...	4	2	2	
Chloramphénicol .	6	1	1	
Auréomycine	8			
Terramycine	8			

12° Les 6 *Pseudomonas aeruginosa* ont présenté les sensibilités suivantes :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline	6			
Streptomycine ...	5	1		
Chloramphénicol .	6			
Auréomycine	6			
Terramycine	6			

13° Les 2 *Achromobacter* ont présenté les sensibilités suivantes :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline	2			
Streptomycine ...	2			
Chloramphénicol .	1	1		
Auréomycine	1		1	
Terramycine	1		1	

14° Le *Clostridium multifermentans* (germe anaérobie; sensibilité étudiée en zone d'anaérobiose avec les mêmes disques d'antibiotiques; le test ne peut être quantitatif en l'absence de souche test anaérobie) s'est montré :

Insensible aux actions de la pénicilline, de la streptomycine et du chloramphénicol;

Sensible aux actions de l'auréomycine et de la terramycine.

III. — GERMES PRÉLEVÉS AU COURS D'AFFECTIONS OPHTALMOLOGIQUES ET OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUES

Au niveau des prélèvements effectués chez des malades relevant des services d'oto-rhino-laryngologie et d'ophtalmologie, nous avons pu isoler 120 germes environ :

5 furent extraits de prélèvements conjonctivaux :

1 staphylocoque pathogène;
3 staphylocoques non pathogènes;
1 entérocoque *(Streptococcus faecalis)*.

68 furent isolés au cours d'affections otitiques :

27 staphylocoques, dont 19 pathogènes;
1 streptocoque pyogène;
6 entérocoques;
1 *Neisseria crassa;*
2 *Escherichia coli;*
1 *Escherichia intermedium;*
1 *Klebsiella;*
4 *Proteus;*
23 *Pseudomonas aeruginosa;*
2 *Achromobacter.*

7 germes furent extraits de prélèvements effectués au cours d'évidements pétro-mastoïdiens :

2 staphylocoques non pathogènes;
1 *Streptococcus faecalis;*
3 *Proteus mirabilis;*
1 *Pseudomonas aeruginosa.*

30 germes furent extraits des liquides de ponctions sinusiennes ethmoïdo-maxillaires :

4 staphylocoques, dont 3 pathogènes;
2 *Streptococcus faecalis;*
1 *Aerobacter aerogenes;*
1 *Escherichia coli;*
1 *Proteus morgani;*
20 *Pseudomonas aeruginosa;*
1 *Achromobacter.*

4 germes furent extraits de prélèvements d'abcès du cerveau :

1 *Streptococcus pyogenes;*
1 *Escherichia coli;*
2 *Proteus.*

7 germes furent extraits de prélèvements amygdaliens effectués à l'occasion de phlegmons amygdaliens :

5 staphylocoques, dont 4 pathogènes;
1 *Streptococcus pyogenes;*
1 *Escherichia coli.*

Avant d'exposer les résultats des tests bactériostatiques de ces germes, il est intéressant de signaler qu'ils ont été isolés chez des malades ayant pour la plupart été traités à la pénicilline (le plus souvent) ou aux autres antibiotiques pendant une période variant de quelques jours à un ou deux mois.

1° Les 27 staphylocoques pathogènes ont révélé les sensibilités suivantes :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline	13	4	2	8
Streptomycine ...	17	2	5	3
Chloramphénicol .	9	2	11	5
Auréomycine	10	4	13	
Terramycine	13	4	10	

2° Les 15 staphylocoques non pathogènes ont présenté les sensibilités suivantes :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline	5	2	5	3
Streptomycine ...	9		5	1
Chloramphénicol .	6		9	
Auréomycine	9	1	5	
Terramycine	8		7	

3° Les 10 *Streptococcus faecalis* ont présenté les sensibilités suivantes :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline	9	1		
Streptomycine ...	10			
Chloramphénicol .	6	2	1	1
Auréomycine	9		1	
Terramycine	9		1	

4° Les 3 *Streptococcus pyogenes* ont présenté les sensibilités suivantes :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline	2		1	
Streptomycine ...	2			1
Chloramphénicol .	1	1		1
Auréomycine	2	1		
Terramycine	2	1		

5° Le *Neisseria crassa* fut trouvé :

Insensible aux actions bactériostatiques de la pénicilline, du chloramphénicol, de l'auréomycine et de la terramycine;

Sensible à l'action bactériostatique de la streptomycine.

6° Les 5 *Escherichia coli* présentèrent les sensibilités suivantes :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline	5			
Streptomycine ...			4	1
Chloramphénicol .	3	1	1	
Auréomycine	5			
Terramycine	5			

7° L'*Escherichia intermedium* fut trouvé :

Insensible à l'action bactériostatique de la pénicilline et de la terramycine;

Sensible à l'action bactériostatique de la streptomycine, de l'auréomycine et du chloramphénicol.

8° L'*Aerobacter aerogenes* fut trouvé :

Insensible à l'action bactériostatique de la pénicilline, de l'auréomycine et de la terramycine;

Sensible à l'action bactériostatique de la streptomycine et du chloramphénicol.

9° Le *Klebsiella* se montra *insensible* aux actions bactériostatiques de tous les antibiotiques.

10° Les 10 *Proteus* présentèrent les sensibilités suivantes :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline	10			
Streptomycine ...	4	2	4	
Chloramphénicol .	4	4	2	
Auréomycine	9	1		
Terramycine	9	1		

11° Les 44 *Pseudomonas aeruginosa* présentèrent les sensibilités suivantes :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline	44			
Streptomycine ...	38	5	1	
Chloramphénicol .	40	4		
Auréomycine	44			
Terramycine	44			

12° Les 3 *Achromobacter* présentèrent les sensibilités suivantes :

	0	±	+	+ + +
Pénicilline	3			
Streptomycine ...	2		1	
Chloramphénicol .	3			
Auréomycine	2	1		
Terramycine	3			

IV. — APPLICATIONS CLINIQUES DE L'ÉTUDE DE LA SENSIBILITÉ DES GERMES A L'ACTION BACTÉRIOSTATIQUE DES ANTIBIOTIQUES.

Dans la grosse majorité des cas, l'utilisation de ces résultats fut suivie rapidement de la guérison des malades.

Nous ne pouvons pas ici exposer les quelque cinq cents cas cliniques de ces malades.

Nous ne ferons part que de certaines remarques suggérées par l'application à la clinique de nos résultats.

Affections urinaires. — Les germes urinaires sont essentiellement passagers. On ne peut leur attribuer de rôle pathogène que s'ils sont retrouvés au cours de plusieurs études consécutives. On ne peut s'attacher, en thérapeutique, à traiter chacun des germes urinaires lorsqu'il y en a plusieurs. La meilleure solution, dans ce cas, est de traiter

le germe essentiel, responsable de l'affection, seul retrouvé dans la majorité des examens bactériologiques et qui est le plus souvent un *P. aeruginosa,* un *Proteus,* un *Escherichia coli,* un *Streptococcus faecalis* ou un *Klebsiella.*

Germes isolés d'affections pyogènes, notamment oto-rhino-laryngologiques. — Ici, étant donné la lenteur des examens de laboratoire et les complications toujours possibles de ces affections, il est indispensable d'envoyer au laboratoire les prélèvements dès que possible (dès la première paracenthèse ou ponction d'abcès). Il faut ensuite continuer à envoyer régulièrement au laboratoire tout prélèvement effectué si l'affection se prolonge : souvent, le germe est devenu résistant en quelques jours à la thérapeutique instituée.

D'une façon générale, on ne peut jamais prévoir les sensibilités d'un germe isolé en clinique, ni son pouvoir pathogène.

Certains germes sont absolument insensibles aux actions de quelques antibiotiques et extrêmement sensibles aux actions des autres.

Ne serait-ce qu'en prévision des complications toujours possibles, et afin d'être en mesure de les traiter dès leurs premières manifestations, il est indispensable de se renseigner toujours sur la sensibilité des germes que l'on traite avec les antibiotiques. On pourra prévoir ainsi une thérapeutique utile en cas de complication, et l'on s'expliquera un échec clinique en cas de résistance acquise envers un traitement.

CHAPITRE II

ÉTUDE DE L'ACTION BACTÉRICIDE DES ANTIBIOTIQUES ET DE LEURS ASSOCIATIONS

I. — GÉNÉRALITÉS

Dans de nombreux cas, les résultats de l'étude de l'action bactériostatique se sont révélés insuffisants, soit parce que les germes se montraient trop faiblement sensibles aux actions bactériostatiques des antibiotiques (sensibilité à des taux irréalisables en thérapeutique) ou insensibles, soit parce que l'affection clinique résistait à l'administration du médicament indiqué par ce premier résultat du laboratoire. Nous avons donc dû faire appel, dans ces cas, à l'étude de l'action bactéricide des antibiotiques et de leurs associations, étude qui fut mise au point en France par Yves Chabbert, à l'Institut Pasteur de Paris.

Avant de commencer l'exposé de nos résultats, nous croyons utile de rappeler quelques définitions à ce sujet.

Si l'on considère plusieurs antibiotiques dont l'action individuelle sur un germe déterminé est connue, leur association peut avoir pour effet :

— Soit d'augmenter l'action de chacun des antibiotiques;
— Soit de la diminuer;
— Soit de la laisser telle quelle.

Dans le cas d'augmentation, il faudra distinguer le simple effet d'addition (qui serait obtenu aussi bien en doublant la dose de l'un des deux antibiotiques) de l'effet plus intéressant et plus complexe de synergie.

On appelle synergie entre deux antibiotiques l'augmentation marquée de leur degré d'action bactéricide ou de la vitesse de guérison d'une infection clinique ou expérimentale au delà de ce qui peut être obtenu par un simple effet additif de ces agents.

L'antagonisme et l'indifférence correspondent à une diminution du degré de l'action bactéricide des antibiotiques.

Il n'y a pas de paires d'antibiotiques toujours synergiques ou toujours antagonistes, le comportement de l'association ne dépendant par d'interréactions chimiques ou physiques des médicaments. Il faudra donc effectuer la recherche de la synergie pour chaque germe lorsque l'on voudra utiliser des associations d'antibiotiques.

On répartit, en effet, ordinairement les antibiotiques en deux groupes :

— Le groupe I, dont font partie la pénicilline et la streptomycine;

— Le groupe II, dont font partie le chloramphénicol, l'auréomycine, la terramycine et les sulfamides.

Pour Jawetz et Gunnison, il existerait quelques principes généraux régissant les associations entre les antibiotiques des groupes I et II. C'est ainsi que :

— A l'intérieur du groupe I, on n'observerait jamais d'antagonisme entre les différents antibiotiques. Mais pour qu'il y ait synergie entre eux, il faut que chacun possède un minimum d'action sur le germe à étudier (par exemple, il est inutile de donner systématiquement pénicilline + streptomycine si les germes sont absolument insensibles à la streptomycine) ;

— A l'intérieur du groupe II, on n'observerait ni synergie, ni antagonisme, mais de simples effets additifs que l'on

pourrait obtenir aussi bien par une augmentation des doses de chaque médicament isolé;

— Entre les groupes I et II, les associations, dans le cas où l'antibiotique du groupe I est actif, peuvent être souvent antagonistes et réduire l'action du médicament du groupe I pris seul. Il semble que cet effet soit à sens unique, un médicament du groupe I ne réduisant pas, associé à un médicament du groupe II actif, l'action de ce dernier.

En outre, si l'antibiotique du groupe I est inactif, son association à un antibiotique du groupe II pourrait être synergique, mais jamais antagoniste.

- Enfin, lorsqu'une combinaison donnée d'antibiotiques est synergique, cet effet s'étalerait sur une échelle importante de concentrations, et en aucun cas une synergie ne pourrait se changer en antagonisme ou vice-versa, du fait d'une modification du rapport quantité de germes/quantité d'antibiotiques.

La technique, dont nous ne rappellerons pas les détails, consiste à laisser en contact pendant vingt-quatre heures, à 37°, une dilution d'une culture microbienne de vingt-quatre heures contenant un nombre déterminé de germes, avec une concentration d'antibiotique correspondant à celle que l'on peut obtenir dans le sang par un traitement ordinaire ou intensif.

Les résultats de l'action de l'antibiotique sont exprimés en pourcentages du nombre de germes survivants.

On dira qu'une association est *antagoniste* si elle laisse davantage de survivants que le plus actif des deux antibiotiques.

On la dira *indifférente* si le nombre des survivants est le même que celui obtenu avec le plus actif des deux antibiotiques associés. Enfin, elle sera dite synergique lorsque le nombre de survivants sera inférieur à celui obtenu avec l'antibiotique le plus actif.

Pour L. M. Eisenberg et J. M. O'Longhlin, il y a *synergie* lorsque la concentration de chaque antibiotique est quatre

fois moindre que la concentration inhibitrice minima de chaque antibiotique employé seul.

R. Despois et S. Pinnert déterminent la dose bactériostatique des deux antibiotiques isolément (déterminant 100 % de survivants) et associent 50 % de chacun des deux antibiotiques. S'ils obtiennent le même effet, c'est-à-dire 100 % de survivants, ils disent qu'il y a eu addition des effets; si le nombre des survivants est inférieur à 100 %, ils appellent l'association *synergique*. Ils la classent *antagoniste* dans le cas contraire.

Dans notre exposé, et en l'absence de toute définition bien limitée de la synergie, *nous avons considéré comme synergique toute association dont l'action détermine, sur le germe étudié, en vingt-quatre heures de contact, un pourcentage de survivants dix fois plus faible que celui obtenu dans le même temps avec le plus actif des deux antibiotiques.*

***

Les antibiotiques agissent de deux façons sur les germes microbiens : cette action est, en effet, soit bactériostatique, soit bactéricide, mais le plus souvent ces deux modes d'action sont indissociables.

Nous avons exposé les deux méthodes utilisées en laboratoire pour l'étude de ces modes d'action.

Ces deux méthodes, qui prétendent chacune étudier un aspect différent de l'action des antibiotiques, se traduisent cependant toutes deux par une indication thérapeutique ou une contre-indication.

Il est arrivé que ces conclusions, pour un même germe, se sont montrées divergentes...

Avant de poursuivre l'étude de l'action bactéricide, nous avons donc voulu comparer les résultats que nous avons obtenus au cours des deux recherches effectuées sur les mêmes germes.

II. — COMPARAISON DES SENSIBILITÉS AUX ACTIONS BACTÉRIOSTATIQUES ET BACTÉRICIDES POUR DES GERMES SOUMIS AUX DEUX ÉTUDES.

Si l'on considère l'action d'un antibiotique sur un germe extrêmement sensible à la seule action bactériostatique de ce dernier, nous trouverons au cours de la recherche bactériostatique un grand diamètre d'inhibition sur la gélose. Ce diamètre, comparé à celui donné par la souche Londres, nous indiquera que le germe est inhibé dans sa multiplication par des taux d'antibiotiques très faibles. Si, maintenant, nous effectuons la recherche de la sensibilité de ce germe à l'action bactéricide du même antibiotique, nous devons trouver, après vingt-quatre heures de contact avec un taux d'antibiotiques égal ou supérieur à celui de la sensibilité à l'action bactériostatique, 100 % de survivants puisque, par définition, l'antibiotique n'était que bactériostatique.

Si l'on considère maintenant l'action d'un antibiotique sur un germe extrêmement sensible à l'action bactéricide de ce dernier et absolument insensible à son action bactériostatique, il nous sera impossible de distinguer que le résultat donné par la recherche bactériostatique est, en fait, dû à une action bactéricide de l'antibiotique.

Nous nous attacherons, au cours de l'exposé des résultats de la comparaison, à vérifier les trois propositions suivantes :

1° Dans tous les cas où un germe sera trouvé, par la méthode d'étude sur gélose, sensible à l'action bactériostatique de :

10 u. O./cm³ pour la pénicilline;
10 μg/cm³ pour la streptomycine;
15 μg/cm³ pour le chloramphénicol;
5 μg/cm³ pour la terramycine;

et qu'il aura donné 100 % de survivants en bouillon après vingt-quatre heures de contact avec ces concentrations d'antibiotiques, nous conclurons que ce germe n'était sensible qu'à l'action bactériostatique de ces concentrations d'antibiotiques;

2° Dans tous les cas où un germe sera trouvé sensible aux mêmes taux bactériostatiques, et que nous aurons numéré moins de 100 % de survivants après vingt-quatre heures d'action en bouillon, nous déduirons une action bactéricide de l'antibiotique;

3° Nous généraliserons cette comparaison et vérifierons que le nombre des germes survivants à l'action bactéricide est de 100 % dans tous les cas où le germe est sensible à l'action bactériostatique de concentrations d'antibiotiques égales ou inférieures aux concentrations réalisées dans les tubes de la gamme d'étude du pouvoir bactéricide.

Nous rencontrerons donc, théoriquement, trois groupes de germes :

— Des germes sensibles à une action bactériostatique seule des antibiotiques, pour lesquels il sera numéré 100 % de survivants à l'action bactéricide de concentrations égales ou supérieures aux taux déterminant une action bactériostatique;

— Des germes sensibles à une action bactériostatique associée à une action bactéricide. Nous numérerons alors moins de 100 % de survivants dans tous les cas où le germe sera sensible à un taux bactériostatique supérieur ou égal au taux réalisé dans chaque tube au cours de l'étude de la sensibilité à l'action bactéricide;

— Des germes sensibles à la seule action bactéricide des antibiotiques; ici, les résultats obtenus sur gélose au cours de la recherche de la sensibilité à l'action bactériostatique sont en fait dus à l'action bactéricide de l'antibiotique.

Au point de vue des résultats comparés, les germes seront répartis en six groupes :

— Des germes insensibles à l'action bactériostatique : ils devront être tous insensibles à l'action bactéricide;

— Des germes « limites » à l'action bactériostatique : ils devront tous donner plus de 100 % de survivants à l'action bactéricide;

— Des germes sensibles à l'action bactériostatique donnant 100 % de survivants à l'action bactéricide;

— Des germes sensibles à l'action bactériostatique donnant moins de 100 % de survivants à l'action bactéricide;

— Des germes très sensibles à l'action bactériostatique donnant 100 % de survivants à l'action bactéricide;

— Des germes très sensibles à l'action bactériostatique donnant moins de 100 % de survivants à l'action bactéricide.

A. — Comparaison des sensibilités des germes aux actions bactériostatique et bactéricide de la pénicilline

1° 3 germes ont révélé une sensibilité à l'action bactériostatique de 3 u. O., 2 u. O. et 4 u. O. de pénicilline et ont cependant présenté plus de 100 % de survivants après vingt-quatre heures de contact en bouillon avec 10 u. O. Ce résultat paradoxal est ininterprétable, étant donné que nous ne disposions pas, pour mesurer la sensibilité à l'action bactériostatique de la pénicilline, de pastilles libérant en bouillon 10 u. O./cm^3.

2° 7 germes ont révélé une sensibilité à l'action bactériostatique d'un taux de pénicilline allant de 0,02 à 5 u. O. Dans tous ces cas, si la pénicilline n'avait eu qu'une action simplement bactériostatique, nous aurions dû retrouver, après vingt-quatre heures de contact avec 10 u. O. de pénicilline par centimètre cube, 100 % de survivants. Or, deux fois il fut numéré 0,01 % de survivants et une fois 1 %. Nous nous trouvions donc en présence d'une action bacté-

ricide de la pénicilline, superposée à son action bactériostatique.

3° 21 germes ont révélé une insensibilité à l'action bactériostatique de 2 u. O./cm³ environ, mais quatre fois nous avons retrouvé 100 % de survivants après vingt-quatre heures d'action bactéricide de 10 u. O./cm³. Nous devons en conclure, quoique ne l'ayant pas vérifié, que ces germes étaient sensibles à une action bactériostatique de 10 u. O. de pénicilline par centimètre cube.

Les 17 germes restants se sont révélés, soumis vingt-quatre heures à l'action de 10 u. O./cm³ de bouillon, sensibles à une action bactéricide importante puisqu'il fut numéré :

Pour 8 d'entre eux	..	0,01 %	de survivants	;
— 4 —	..	0,1 %	—	;
— 1 —	..	1 » %	—	;
— 4 —	..	10 » %	—	.

Dans tous les cas, il est certain, quoique nous ne l'ayons pas vérifié, que tous ces germes étaient sensibles à une action bactériostatique de 10 u. O./cm³ environ.

Il est également certain que cette sensibilité était faible, puisque toujours trouvée nulle pour 2 u. O/cm³; au contraire, la sensibilité à l'action bactéricide était importante étant donné le nombre des survivants.

Donc, nous avons trouvé :

1° Pour 20 germes :

5 staphylocoques (= 1/3 des staphylocoques étudiés) ;

6 entérocoques (= la presque totalité des entérocoques étudiés) ;

9 *Proteus* (= 1/2 des *Proteus* étudiés).

— Une sensibilité nette à l'action bactéricide de la pénicilline. *Et dans aucun de ces cas l'importance de la sensi-*

bilité à l'action bactériostatique ne fut proportionnelle à celle de la sensibilité à l'action bactéricide.

2° Pour 8 germes :

3 staphylocoques;
1 entérocoque;
1 *Escherichia intermedium;*
1 *Salmonella typhi;*
2 *Proteus.*

— Une sensibilité à la seule action bactériostatique de la pénicilline, parfois très faible, *parfois très importante, à laquelle ne se surajouta aucune sensibilité à l'action bactéricide, quelle que soit l'augmentation des doses auxquelles furent soumis ces germes au cours du contact en bouillon.*

B. — Comparaison des sensibilités des germes aux actions bactériostatique et bactéricide de la streptomycine

1° Sur 14 staphylocoques étudiés :

5 ont été insensibles aux deux modes d'action de la streptomycine;

3 ont été sensibles-limite à l'action bactériostatique (10-30 μg/cm^3) et plus de 100 % de survivants à l'action bactéricide;

1 a présenté, pour une sensibilité à l'action bactériostatique de 3,5 μg/cm^3, 1 % de survivants à l'action bactéricide de 10 μg/cm^3 de streptomycine;

5 ont présenté, pour des sensibilités à l'action bactériostatique de 1, 3 et 4 μg/cm^3, 0,01 % de survivants à l'action bactéricide de 10 μg par cm^3 pendant vingt-quatre heures.

Donc, dans aucun cas nous n'avons trouvé 100 % de survivants à l'action bactéricide. Nous conclurons que les staphylocoques ne furent sensibles, dans aucun de ces cas, à la seule action bactériostatique.

Nous ne pouvons pas conclure que l'action bactéricide ait été seule responsable, dans tous les cas, et des résultats bactéricides et des résultats bactériostatiques. Nous remarquerons cependant que le nombre des survivants à l'action bactéricide a été à peu près proportionnel à la sensibilité indiquée par l'étude de l'action bactériostatique.

2° 5 entérocoques ont été insensibles aux deux modes d'action de la streptomycine.

3° Sur 14 *Escherichia coli* :

6 ont été insensibles aux deux modes d'action;

1 a été « sensible-limite » à l'action bactériostatique, avec plus de 100 % de survivants à l'action bactéricide;

1 a été sensible à l'action bactériostatique de 3 μg/cm^3 de streptomycine, avec plus de 100 % de survivants à son action bactéricide;

5 ont été sensibles respectivement à l'action bactériostatique de 2,5, 3, 4, et 10 μg/cm^3 de streptomycine, avec 100 % de survivants à l'action bactéricide en bouillon de 10 μg/cm^3;

1 a été sensible à une action bactériostatique de 7 μg/cm^3 avec 1 % de survivants à un contact avec 10 μg/cm^3 de streptomycine.

Le germe, paradoxalement très sensible à l'action bactériostatique (3 μg/cm^3) et absolument insensible à l'action bactéricide (plus de 100 % de survivants), a été isolé chez une malade traitée par les antibiotiques. Certainement, ce germe avait dû présenter, quoique cela n'ait pas été vérifié, une inhibition conforme à sa sensibilité à l'action bactériostatique, mais, devenu très rapidement résistant à cette action, il proliféra par la suite. D'autre part, sous l'action de la pénicilline associée à la streptomycine ont apparu, après quarante-huit heures de contact, des colonies atypiques, sans doute des germes « mutants-résistants ». Par contre,

les associations au chloramphénicol et à la terramycine ont été très bactéricides (*Escherichia coli* n° 10, fig. 23, p. 119).

5 germes sensibles à l'action bactériostatique de taux de streptomycine variant entre le quart et les trois quarts du taux réalisé en bouillon, ont présenté toujours 100 % de survivants à ce contact en bouillon, quel qu'ait été le rapport entre ces deux taux. On a eu donc affaire ici uniquement à une action bactériostatique de l'antibiotique.

1 germe, au contraire, présenta 1 % de survivants à l'action d'un taux de streptomycine supérieur au seuil de sa sensibilité à l'action bactériostatique.

Nous en conclurons que, pour la majorité des *Escherichia coli*, mais non pour tous, l'action de la streptomycine fut uniquement bactériostatique.

4° 3 *Escherichia intermedium* se sont montrés insensibles aux deux modes d'action de la streptomycine.

5° 1 *Aerobacter aerogenes* présenta 100 % de survivants à l'action de 10 $\mu g/cm^3$ de streptomycine pour une sensibilité à l'action bactériostatique de 3,5 $\mu g/cm^3$ de streptomycine.

6° 5 *Klebsiella* furent insensibles aux deux modes d'action, tandis qu'un sixième *Klebsiella* présenta 1 % de survivants à l'action de 10 $\mu g/cm^3$ de streptomycine. Ce germe, sensible à une action bactériostatique de 10 $\mu g/cm^3$ également, fut donc sensible aux deux modes d'action de la streptomycine.

7° 2 *Paracoli coliformes* et 1 germe du groupe *Providence* furent trouvés insensibles aux deux modes d'action de l'antibiotique.

8° 1 *Salmonella typhi* présenta une sensibilité à l'action bactériostatique de 5 $\mu g/cm^3$ de streptomycine et plus de 100 % de survivants après vingt-quatre heures de contact

avec 10 μg/cm^3 de cet antibiotique. La discordance ne put s'expliquer que par une résistance très précocement acquise par ce germe sous l'effet de la streptomycine.

Alors que les troisième et quatrième jours du contact, dans le tube témoin non additionné d'antibiotique, il fut trouvé une sensibilité à l'action bactériostatique de 5 μg/cm^3 de streptomycine, dans les tubes additionnés de 10 μg/cm^3 de streptomycine, le germe se montra toujours absolument insensible à l'action bactériostatique de concentrations même très élevées de streptomycine.

Les associations avec la terramycine et le chloramphénicol furent indifférentes, tandis que l'association avec la pénicilline fut très synergique pendant quarante-huit heures, avant de susciter l'apparition de germes mutants-résistants en soixante-douze heures *(cf. Salmonella typhi* n° 1, fig. 33, p. 138).

9° 1 *Shigella alcalescens* sensible à une action bactériostatique de 2 μg/cm^3 de streptomycine, présenta plus de 100 % de survivants après vingt-quatre heures de contact avec 10 μg/cm^3 de cet antibiotique.

Résultat fort paradoxal encore.

On a pu, pour ce germe (*cf. Shigella alcalescens*, fig. 35, p. 140), voir apparaître, puis suivre, par des numérations pratiquées toutes les cinq heures, cette résistance. Après cinq heures de contact, il fut en effet numéré 0,1 % de survivants. Après dix heures de contact, ce nombre était passé à 100 %, et plus important encore à la seizième heure et par la suite.

Nous avons pensé que, dans tous les cas de désaccord net entre une sensibilité importante à l'action bactériostatique et une sensibilité nulle à l'action en bouillon d'un taux d'antibiotique supérieur (plus de 100 % de survivants), il y avait lieu d'admettre une résistance acquise dès les premières heures du contact.

10° Sur 19 *Proteus* :

9 ont été insensibles aux deux modes d'action de la streptomycine;

2 ont été « sensibles-limite » à l'action bactériostatique (sensibles à des taux de 15 et 30 μg par centimètre cube, supérieurs à ceux réalisés au cours de l'étude de la sensibilité à l'action bactériostatique); effectivement, cette dernière montra dans les deux cas plus de 100 % de germes survivants (germes inhibés par 15 et 30 $\mu g/cm^3$ et non pas par 10 $\mu g/cm^3$);

1 a été « sensible-limite » à l'action bactériostatique (12 $\mu g/cm^3$) avec 100 % de survivants après vingt-quatre heures;

1 a été sensible à une action bactériostatique de 5 $\mu g/cm^3$ (gélose), et en même temps résistants à une même action bactériostatique de 10 $\mu g/cm^3$ en bouillon après vingt-quatre heures et même après douze heures.

Or, l'association pénicilline + streptomycine s'est révélée très fortement bactéricide pour ce germe (dès la douzième heure, 0,01 % de survivants), comme pour la majorité des cas où la streptomycine présenta une activité bactériostatique nette.

Ce germe fut certainement l'objet d'une inhibition pendant une période de quelques heures au cours desquelles une résistance très précoce apparut, permettant la prolifération que nous avons trouvée à la numération après douze heures de contact avec l'antibiotique.

6 ont été sensibles à l'action bactériostatique des doses de streptomycine suivantes : 3, 4,

5, 8 et 10 $\mu g/cm^3$. Dans tous ces cas, nous avons numéré 100 % de survivants après vingt-quatre heures d'action de 10 $\mu g/cm^3$.

En résumé, chaque fois que des *Proteus* furent soumis en bouillon à l'action antibiotique d'un taux de streptomycine inférieur au taux-seuil de leur sensibilité à l'action bactériostatique, il a été trouvé plus de 100 % de survivants à cette action.

Chaque fois que ces *Proteus* furent soumis à l'action antibiotique d'un taux de streptomycine supérieur (10 $\mu g/cm^3$) à celui de leur sensibilité à l'action bactériostatique (4 à 10 $\mu g/cm^3$), le nombre des survivants fut seulement de 100 % et dans tous les cas.

Il apparaît donc que les *Proteus* n'ont été en général sensibles qu'à l'action bactériostatique de la streptomycine, non à son action bactéricide, cette dernière n'apparaissant qu'en présence d'associations d'antibiotiques.

1 *Proteus* est devenu résistant en quelques heures à l'action bactériostatique de la streptomycine.

11° Sur 62 *Pseudomonas aeruginosa*, 6 furent *sensibles « limite »* et 1 fut *sensible* à l'action bactériostatique de la streptomycine. Mais tous présentèrent plus de 100 % de survivants à l'action bactéricide de cet antibiotique.

12° 1 *Achromobacter* présenta une discordance étonnante et non contrôlée entre les deux aspects de sa sensibilité à la streptomycine, se montrant simultanément absolument insensible à son action bactériostatique et très sensible à son action bactéricide (0,01 % de survivants).

3 autres *Achromobacter*, enfin, se sont montrés insensibles aux deux modes d'action de la streptomycine, étudiés par les deux méthodes.

Conclusion de l'étude des sensibilités aux actions bactériostatique et bactéricide de la streptomycine.

a) Staphylocoques. — Les deux tiers se montrèrent sen-

sibles à une action bactériostatique variable et à une action bactéricide à peu près proportionnelle à cette dernière.

Nous conclurons que cette action bactéricide, indissociable de l'action bactériostatique, fut en grande partie responsable des résultats de l'étude sur gélose.

b) *Escherichia coli.* — 60 % d'entre eux se sont montrés sensibles, au cours des recherches sur gélose, à des taux de streptomycine variant entre 2,5 $\mu g/cm^3$ et 20 $\mu g/cm^3$; tant que ce taux fut supérieur à 10 $\mu g/cm^3$, on numéra plus de 100 % de survivants sur bouillon. Mais lorsque ce taux descendit au-dessous de 10 $\mu g/cm^3$, il fut numéré non pas un chiffre variable, mais un chiffre constant de survivants : 100 % cinq fois sur six.

Nous conclurons que, pour les *Escherichia coli,* l'action antibiotique a été avant tout bactériostatique, et parfois, de façon absolument indépendante, bactéricide.

c) *Proteus.* — Il fut numéré 100 % de survivants dans tous les cas où le germe fut soumis à l'action d'un taux de streptomycine même très supérieur à celui de sa sensibilité à l'action bactériostatique.

Nous conclurons que ces germes n'ont été sensibles qu'à l'action bactériostatique de la streptomycine. Il est donc inutile de procéder à des recherches de leur sensibilité à l'action bactéricide de cet antibiotique.

d) Enfin, 3 germes furent l'objet d'une résistance très précoce que ne put prévoir ni manifester l'étude sur gélose, mais que l'étude en bouillon pratiquée seule n'eût pas révélée.

Seul, le désaccord entre les sensibilités aux deux actions bactériostatique et bactéricide de la streptomycine attira notre attention et permit de constater que l'on se trouvait en présence de germes devenus rapidement des « mutants streptomycino-résistants » au contact de la streptomycine.

Ici, on peut se demander pourquoi cette résistance ne s'est pas également manifestée au cours de l'étude de

l'action bactériostatique sur gélose; nous répondrons qu'elle s'y est manifestée par les quelques colonies dites de « *pousse secondaire* » apparues dans la zone d'inhibition, visibles ou non, qui ne sauraient envahir toute cette zone sur gélose, mais qui, en bouillon, ne sont pas limitées dans leur prolifération.

Toute la différence entre l'étude de l'action bactériostatique et l'étude de l'action bactéricide réside en ceci :

La zone d'inhibition sur gélose renseigne sur la sensibilité générale du germe. Si un *germe résistant* apparaît, il sera classé germe de souillure dans le cas où sa prolifération parviendrait à se manifester macroscopiquement, sinon il passera inaperçu.

Au contraire, en bouillon, tout favorisera l'apparition puis la prolifération des germes résistants :

a) Contact plus intime avec l'antibiotique favorisant la mutation;

b) Contact plus intime avec le milieu nutritif (ce qui favorise la prolifération);

c) Action pouvant être prolongée sept à huit jours sans crainte d'altérations survenues du fait de la dessiccation du milieu.

C. — Comparaison des sensibilités des germes aux actions bactériostatique et bactéricide du chloramphénicol.

1° Sur 13 staphylocoques étudiés :

— 2 ont été insensibles par les deux méthodes;

— 11 ont été sensibles par les deux méthodes.

3 fois il fut trouvé 0,01 % de survivants à une action de 15 $\mu g/cm^3$ pendant vingt-quatre heures, pour des sensibilités à l'action bactériostatique de 3, 3 et 7 $\mu g/cm^3$ de chloramphénicol;

7 fois il fut trouvé 10 % de survivants à une action de 15 μg/cm^3 pendant vingt-quatre heures, pour des sensibilités à l'action bactériostatique de 3 à 14 μg/cm^3 de chloramphénicol;

1 fois il fut trouvé 10 % de survivants après vingt-quatre heures de contact avec 15 μg/cm^3, pour une sensibilité à l'action bactériostatique de 6 μg/cm^3 de chloramphénicol.

Nous conclurons que les staphylocoques ont toujours été sensibles à l'action bactéricide du chloramphénicol et non seulement à son action bactériostatique, de façon non proportionnelle à cette dernière, variable pour chaque germe.

2° Sur 7 entérocoques étudiés :

4 ont été insensibles par les deux méthodes;

2 ont été « sensibles-limite » à un taux trop élevé pour influencer le nombre des survivants;

1 a été sensible à l'action de 15 μg/cm^3 de chloramphénicol, et il fut trouvé 100 % de survivants après vingt-quatre heures d'action de la même quantité d'antibiotique.

Les entérocoques ne semblent donc pas sensibles aux actions bactéricides des antibiotiques isolés.

3° Sur 9 *Escherichia coli* :

5 ont été « sensibles-limite » à l'action bactériostatique du chloramphénicol avec plus de 100 % de survivants à son action bactéricide;

4 ont été sensibles à des taux bactériostatiques inférieurs à ceux réalisés au cours de la recherche de l'action bactéricide (8, 14 et 15 μg/cm^3).

Dans tous ces cas il fut cependant trouvé 100 % de survivants après vingt-quatre heures de contact avec 15 μg/cm^3 de chloramphénicol.

Ces *Escherichia coli* ne furent donc sensibles qu'à l'action bactériostatique du chloramphénicol.

4° 2 *Escherichia coli* se sont montrés insensibles aux actions du chloramphénicol.

5° 1 *Aerobacter aerogenes*, sensible à l'action bactériostatique de 15 μg/cm^3 de chloramphénicol, a présenté 100 % de survivants après un contact avec 15 μg de cet antibiotique par cm^3 de bouillon.

6° 1 *Klebsiella*, sensible à l'action bactériostatique de 5 μg/cm^3 de chloramphénicol, a présenté 100 % de survivants à l'action de 15 μg/cm^3 de cet antibiotique.

7° Sur 3 *Paracolons* :

1 a été insensible aux deux actions du chloramphénicol ;

2 ont été « sensibles-limite » à son action bactériostatique.

Tous 3 ont présenté plus de 100 % de survivants à l'action de 15 μg/cm^3 de chloramphénicol.

8° 1 *Salmonella typhi*, sensible à une action bactériostatique de 15 μg/cm^3, a effectivement présenté 100 % de survivants après vingt-quatre heures de contact avec 15 μg/cm^3 de chloramphénicol.

9° 1 *Shigella alcalescens*, qui aurait dû présenter 100 % de germes survivants après vingt-quatre heures de contact avec 15 μg/cm^3 de chloramphénicol (germe sensible à l'action bactériostatique de 16 μg/cm^3 d'après l'étude sur gélose), en présenta 0,01 %.

Ici, donc, les deux phénomènes de sensibilité à l'action bactériostatique et de sensibilité à l'action bactéricide du chloramphénicol ont été dissociés. Il apparaît donc que chacune des deux méthodes utilisée seule, est incapable de rendre compte des deux modes de sensibilité que chaque germe peut présenter à l'égard des antibiotiques.

10° 9 *Proteus* ont subi une étude comparée de leurs sensibilités aux actions bactériostatique et bactéricide du chloramphénicol:

6 se sont montrés résistants aux deux modes d'action;

3 se sont montrés « sensibles-limite » à la seule action bactériostatique (15-30 $\mu g/cm^3$ et plus de 100 % de survivants à l'action de 15 μg par centimètre cube).

11° Sur 62 *Pseudomonas aeruginosa* :

60 ont été insensibles aux deux modes d'action du chloramphénicol;

2 ont été « sensibles-limite » à son action bactériostatique et insensibles à son action bactéricide.

12° Sur 3 *Aerobacters* :

2 ont été insensibles aux deux modes d'action du chloramphénicol;

1 a été « sensible-limite » à sa seule action bactériostatique, mais trop faiblement pour influencer nettement le nombre des survivants à l'action bactéricide.

En conclusion :

a) 11 staphylocoques ont toujours présenté, soumis à l'action d'un taux de chloramphénicol supérieur au taux seuil de leur sensibilité à l'action bactériostatique, un nombre de survivants témoignant d'une sensibilité nette à l'action bactéricide.

Même lorsque le seuil de sensibilité à l'action bactériostatique fut de 14 $\mu g/cm^3$, très voisin du taux réalisé au cours de la recherche de la sensibilité à l'action bactéricide, il fut trouvé une action bactéricide nette (10 % de survivants).

Cette action bactéricide, superposée à l'action bactériostatique, fut variable pour chaque germe et non proportionnelle à l'action bactériostatique (pour 1 staphylocoque sensible à une action bactériostatique de 7 $\mu g/cm^3$ il fut numéré 0,01 % de survivants après vingt-quatre heures de contact avec 15 $\mu g/cm^3$ de chloramphénicol, tandis que pour un autre, sensible à l'action bactériostatique de 3 $\mu g/cm^3$, il fut numéré 10 % de survivants après vingt-quatre heures de contact avec 15 $\mu g/cm^3$ de chloramphénicol).

b) 4 *Escherichia coli* ont toujours présenté le même nombre de 100 % de survivants, quel qu'ait été le rapport entre leur sensibilité à l'action bactériostatique et le taux réalisé au cours de l'étude de l'action bactéricide.

De même 1 *Paracolon coliforme,* 1 *Aerobacter* et 1 *Salmonella typhi.*

Ces germes n'ont donc pas présenté de sensibilité appréciable à l'action bactéricide, et il fut inutile de soumettre les malades à un traitement supérieur au taux indiqué par leur sensibilité à l'action bactériostatique.

En effet, l'augmentation des doses thérapeutiques eût été incapable de transformer en action bactéricide une action simplement bactériostatique, cette augmentation des doses n'étant utile que dans la mesure où elle permet de réaliser le taux bactériostatique, non de le dépasser.

c) 9 *Proteus* ont présenté des sensibilités variables aux actions bactériostatiques auxquelles s'est surajoutée, dans tous les cas où ils ont été soumis à l'action d'un taux égal ou supérieur à celui de cette sensibilité, une sensibilité à l'action bactéricide non proportionnelle variable pour chaque germe.

d) 1 *Proteus* s'est montré sensible à une action bactériostatique faible (16 $\mu g/cm^3$) et à une action bactéricide très forte (0,1 % de survivants après cinq heures d'action, et 0,01 % après seize heures).

D. — Comparaison des sensibilités des germes aux actions bactériostatique et bactéricide de la terramycine

1° 13 staphylocoques ont été étudiés :

3 se sont montrés *insensibles* par les deux méthodes;

1 s'est montré « *sensible-limite* » (16 $\mu g/cm^3$) par la méthode sur gélose, avec plus de 100 % de survivants en bouillon (contact avec 5 $\mu g/cm^3$) ;

5 fois nous avons numéré 10 % de survivants pour des sensibilités « *limite* » à l'action bactériostatique (6, 6, 15, 15 et 64 $\mu g/cm^3$), ne pouvant expliquer l'action même bactériostatique d'un taux de 5 $\mu g/cm^3$;

2 fois il fut trouvé 0,01 % après vingt-quatre heures de contact avec 5 $\mu g/cm^3$ de terramycine, pour des sensibilités faibles à l'action bactériostatique (15 et 16 $\mu g/cm^3$) ;

1 fois il fut trouvé 0,01 % de survivants pour une sensibilité à l'action bactériostatique de 3,5 $\mu g/cm^3$;

1 fois il fut trouvé 10 % de survivants pour une sensibilité à l'action bactériostatique de 0,25 $\mu g/cm^3$.

En résumé, dans aucun cas il ne fut trouvé de sensibilité à la seule action bactériostatique de la terramycine pour les staphylocoques, puisque jamais il ne fut numéré 100 % de survivants après contact avec un taux de streptomycine égalant ou dépassant celui du seuil de leur sensibilité à l'action bactériostatique de cet antibiotique.

7 fois il fut trouvé une sensibilité nette à une action bactéricide après contact avec un taux de terramycine très

inférieur à celui de leur sensibilité à l'action bactériostatique.

La sensibilité à l'action bactéricide ne fut jamais proportionnelle à la sensibilité à l'action bactériostatique.

Donc, les staphylocoques se sont montrés en général peu sensibles à l'action bactériostatique de la terramycine, très sensibles, au contraire, à son action bactéricide, et de façon absolument indépendante de cette dernière, pouvant être à la fois sensibles à l'une de ces actions et insensibles à l'autre.

2° Sur 9 entérocoques :

5 ont été *insensibles* par les deux méthodes;

4 ont été « *sensibles-limite* » à la terramycine, avec un nombre de survivants montrant que les germes étaient malgré tout sensibles à l'action bactéricide de l'antibiotique.

3° Sur 11 *Escherichia coli* :

3 ont été *insensibles* par les deux études;

8 ont été « *sensibles-limite* » à l'action bactériostatique de taux variant entre 15 $\mu g/cm^3$ et 60 $\mu g/cm^3$. Dans tous ces cas, il fut numéré 100 % de survivants et deux fois 10 % (dont une après quarante-huit heures seulement après action bactéricide de 5 $\mu g/cm^3$ de terramycine).

Nous en conclurons que ces germes sont sensibles à une action bactériostatique réelle plus importante que ne l'indique la méthode sur gélose; que ces germes sont parfois, en plus, sensibles à une action bactéricide.

4° Sur 3 *Escherichia intermedium* :

1 a été *insensible* par les deux méthodes;

2 ont été « *sensibles-limite* » (8 et 60 $\mu g/cm^3$), avec un nombre de survivants proportionnel à ces taux de sensibilité (1 % et 10 %).

5° 2 *Aerobacters, « sensibles-limite »* à l'action bactériostatique (30 $\mu g/cm^3$), ont présenté une légère sensibilité à l'action bactéricide (100 % de survivants et, dans un cas, moins après quarante-huit heures).

6° 2 *Klebsiella,* 2 *Paracoli coliformes,* 2 *Salmonella typhi,* 1 *Shigella alcalescens* et 3 *Proteus* ont tous présenté un nombre de survivants identique de 100 % à une action bactéricide de 5 $\mu g/cm^3$. Tous ces germes ne furent sensibles, cependant, d'après la méthode sur gélose, qu'à des taux bactériostatiques bien plus élevés (1 à 60 $\mu g/cm^3$ de terramycine).

4 *Klebsiella,* 1 germe du groupe *Providence* et 14 *Proteus* furent insensibles par les deux méthodes.

7° 1 *Achromobacter* s'est montré insensible par les deux méthodes.

2 autres *Achromobacter* furent :

L'un *sensible* à une action bactériostatique de 16 $\mu g/cm^3$;

L'autre *insensible* à cette action *bactériostatique.*

Tous deux furent cependant *très sensibles* à l'action bactéricide d'un taux de 5 $\mu g/cm^3$ de terramycine (0,01 %) incapable en principe d'entraîner leur simple bactériostase.

En résumé, il fut toujours trouvé une discordance importante entre les sensibilités aux actions bactériostatique et bactéricide des germes révélés sensibles à la terramycine.

D'une façon générale, et sans aucune exception à une sensibilité à l'action bactériostatique faible, se surajouta une sensibilité à l'action bactéricide plus ou moins importante, mais toujours appréciable.

Mais peut-on, comme nous l'avons fait, estimer l'action bactéricide responsable d'un nombre de survivants de 100 %, lorsque celui-ci n'est pas imputable à une action bactériostatique nettement trop faible ?

Les germes qui ont le plus témoigné de cette discordance

furent : les staphylocoques, 1 entérocoque, 1 *Escherichia coli*, 1 *Escherichia intermedium* et 2 *Achromobacter*.

E. — Considérations générales sur l'étude des comparaisons des sensibilités aux actions bactériostatique et bactéricide des antibiotiques.

Les staphylocoques ont présenté une sensibilité à l'action bactéricide de tous les antibiotiques.

Les *Escherichia coli* se sont montrés fort peu sensibles à cette action bactéricide, influencés surtout par leur action bactériostatique.

Pour les autres germes, les sensibilités aux deux modes d'action furent variables pour chaque antibiotique.

Les deux méthodes d'étude sont également nécessaires, l'une complétant l'autre. S'il y a parfois désaccord entre leurs conclusions, c'est précisément pour souligner l'apparition de *germes résistants*. Nous verrons plus loin combien cette discordance peut se trouver accentuée si l'on prolonge le contact entre les germes et l'antibiotique, la résistance étant d'autant plus fréquente que le contact est davantage prolongé.

Il faut noter que nous n'avons pu rencontrer que pour 3 germes une résistance apparue en moins de vingt-quatre heures au contact d'un antibiotique, et ce dernier fut dans les 3 cas la streptomycine.

La méthode d'étude sur gélose, bien plus sensible que la méthode d'étude en bouillon, mais de valeur très provisoire, nous indique la sensibilité globale des germes avant tout contact avec les antibiotiques, et non pas seulement leur sensibilité à l'action bactériostatique.

La méthode d'étude en bouillon est plus intéressante en ce sens qu'elle tient compte d'un premier essai thérapeutique : elle nous indique encore l'action globale des antibiotiques. Mais ici un essai a été fait : les germes ont été traités *in vitro* vingt-quatre heures : nous savons, avant tout

traitement *in vivo,* quelle sera exactement son efficacité en vingt-quatre heures.

Il n'est pas question de s'attendre à retrouver des résultats parallèles entre ces deux méthodes, qui sont en fait complémentaires. La méthode d'étude en bouillon nous indique que le résultat de la méthode d'étude sur gélose était dû à la seule action bactériostatique ou aux deux actions associées.

Dans le cas où le germe présente une sensibilité à la seule action bactériostatique, l'épreuve sur gélose nous indique la quantité d'antibiotique suffisante pour inhiber la prolifération du germe. L'épreuve effectuée en bouillon nous indique si, effectivement, la prolifération du germe a bien été inhibée pendant vingt-quatre heures. Mais cette inhibition peut n'avoir duré que quelques heures, une résistance ayant apparu précocement. La recherche de la sensibilité effectuée simultanément par les deux méthodes permet de trouver soit une concordance entre elles, prouvant que la sensibilité du germe n'a pas été modifiée par un contact avec l'antibiotique, soit une discordance, montrant au contraire que la sensibilité du germe a été modifiée par ce contact.

III. — ÉTUDE DES RÈGLES CONCERNANT LES RELATIONS ENTRE L'ACTION DES ANTIBIOTIQUES ET L'ACTION DE LEURS ASSOCIATIONS.

Ayant expliqué ou, du moins, admis la possibilité de divergences entre les résultats fournis par les deux méthodes d'étude de la sensibilité des germes aux antibiotiques, nous allons examiner maintenant les résultats que nous avons obtenus au cours des recherches des sensibilités des germes à la seule action bactéricide des antibiotiques.

Nous n'avons effectué cette recherche que pour des germes peu sensibles *in vivo* ou *in vitro* à l'action d'un anti-

biotique seul, et non pas pour tous les germes dont l'intérêt était simplement d'ordre spéculatif.

Au cours de l'exposé des résultats que nous avons obtenus au cours de ces recherches, nous nous attacherons à vérifier les différentes propositions de JAWETZ et GUNNISON que nous rappelons ici.

— Il n'y aurait jamais d'antagonisme entre pénicilline et streptomycine.

— Pour qu'il y ait synergie entre pénicilline et streptomycine, il serait nécessaire que l'un au moins de ces antibiotiques ait quelque action isolément.

— Entre chloramphénicol et terramycine, on ne trouverait jamais que de simples effets additifs des associations.

— La pénicilline ou la streptomycine, actives séparément, pourraient, en association avec les antibiotiques du groupe II, être diminuées dans leur action *(antagonisme)*.

— Au contraire, le chloramphénicol et la terramycine, actifs seuls, ne présenteraient jamais de diminution de cette activité si on les associe aux antibiotiques du groupe I.

— Si les germes sont résistants aux actions de la pénicilline et de la streptomycine, l'association à un antibiotique du groupe II peut être synergique, mais ne serait jamais antagoniste.

Il n'y aurait jamais d'antagonisme entre pénicilline et streptomycine.

Nous avons relevé les exceptions suivantes à cette règle.

1° 1 staphylocoque (staphylocoque n° 3, fig. 5, p. 90) pour lequel nous avons observé, après vingt-quatre heures de contact avec l'association pénicilline-streptomycine, 0,1 % de survivants donnant sur gélose des colonies très rares et très fines. Après quarante-huit heures, cet antagonisme donc très relatif, n'était pas retrouvé, ce qui montre la

nécessité de suivre l'évolution des germes en contact avec l'antibiotique et de ne pas se contenter d'une seule numération après vingt-quatre heures.

2° 2 *Escherichia coli* se sont également montrés plus sensibles à ces antibiotiques isolés qu'à leur association :

a) Pour l'un, pendant cinq jours de suite, nous avons pu vérifier la persistance de cet *antagonisme* paradoxal, le germe étant davantage sensible à la streptomycine seule (100 % de survivants) qu'à son association à la pénicilline (plus de 100 % de survivants) (*Escherichia coli* n° 5, fig. 19, p. 113).

b) Pour l'autre, pendant neuf jours consécutifs, nous avons pu suivre un *antagonisme* très important, la streptomycine seule ne permettant que 0,1 % puis 0,01 % de survivants, et son association à la pénicilline ayant provoqué l'apparition de colonies très fines. Pendant les neuf jours qu'a duré l'observation, les caractères macroscopiques de ces germes sur gélose n'ont pas varié (finesse et densité des colonies). Au point de vue microscopique, nous avons pu voir combien ces germes étaient altérés dans leurs dimensions et leurs formes. Nous pensons qu'il s'agissait là de *germes mutants résistants,* très tôt apparus au contact de l'association pénicilline-streptomycine (*Escherichia coli* n° 12, fig. 25, p. 122).

3° 1 *Klebsiella* s'est également montré plus sensible à l'action de la streptomycine seule (0,01 % de survivants) qu'à celle de la streptomycine associée à la pénicilline (100 % de survivants après vingt-quatre heures de contact). Mais cet antagonisme n'a duré que vingt-quatre heures, une nouvelle numération effectuée après quarante-huit heures de contact avec l'association n'ayant plus dénombré que 0,01 % de survivants (*Klebsiella* n° 1, fig. 28, p. 135). Une nouvelle étude de l'action bactéricide des antibiotiques sur ce germe ayant été pratiquée dans les mêmes condi-

tions, nous avons pu contrôler que cet antagonisme était bien réel, mais de courte durée (1 % de survivants après trois heures d'action de l'association et 0,01 % après vingt-quatre heures). D'autre part, nous avons pu nous rendre compte de l'irrégularité du comportement des mêmes germes vis-à-vis des mêmes antibiotiques, dans les mêmes conditions physiques et chimiques : dans un cas, 1 % de survivants après trois heures de contact, et 0,01 % par la suite; dans l'autre, 100 % de survivants après vingt-quatre heures et 0,01 % par la suite. Dans les deux cas, il y a eu destruction totale des germes sous l'action de la streptomycine; dans les deux cas, cette destruction fut ralentie par l'adjonction de pénicilline, mais pour quelles raisons ce ralentissement fut-il plus accentué et plus prolongé une fois ?

Quelque inexplicable que soit cette discordance, nous devons en tenir compte et admettre la quasi-constance de causes d'erreurs imprévisibles qui interdisent l'utilisation d'un résultat basé sur une seule observation (*Klebsiella* n° 1, fig. 28, p. 135, et n° 1 *bis*, fig. 29, p. 135 : comparer les deux courbes d'action bactéricide obtenues avec le même germe).

4° 1 *Salmonella typhi* s'est également montré plus sensible en vingt-quatre heures à l'action de la streptomycine seule (100 % de survivants) qu'à celle de la streptomycine associée à la pénicilline (plus de 100 % de survivants).

Nous avons pu voir combien cet antagonisme était relatif puisque nous avons trouvé, avec la pénicilline, la streptomycine et leur association, 100 % de survivants après trois heures d'action, et plus de 100 % après quarante-huit heures d'action (*Salmonella typhi* n° 2, fig. 34, p. 138).

L'antagonisme rencontré après vingt-quatre heures relevait donc de la complexité du phénomène de multiplication des germes dans le temps, bien plus que d'un *antagonisme* entre les antibiotiques associés.

Ici encore nous devons généraliser, l'ayant rencontrée à

plusieurs reprises, la très grande irrégularité du comportement des germes en contact avec des antibiotiques, et admettre le peu de valeur d'une seule observation et la nécessité d'étudier l'évolution de ce comportement, au moins aussi longtemps que persisteront des anomalies dans les résultats.

5° 3 *Proteus* se sont ensuite montrés réfractaires à cette loi de *non antagonisme* constant entre pénicilline et streptomycine.

a) Le premier a été l'objet de quatre études consécutives de l'action bactéricide, mais alors que dans les quatre cas la streptomycine seule permettait plus de 100 % de survivants en vingt-quatre heures, la pénicilline s'est montrée une fois plus active associée (0,01 % de survivants) que seule (0,1 % de survivants).

Dans une deuxième étude, au contraire, la pénicilline fut trouvée plus active seule (0,01 % de survivants) qu'associée (0,1 % de survivants). Dans les deux dernières études, la pénicilline fut aussi active seule (0,01 % de survivants) qu'associée (0,01 % de survivants) (*Proteus* n° 10, fig. 40, p. 146).

Dans aucun de ces cas les discordances n'ont été retrouvées après quarante-huit heures de contact avec les antibiotiques.

Que conclure de ces quatre études comparées, sinon, encore et toujours, à la relativité d'un seul résultat et à la nécessité de procéder à une observation prolongée de l'action des antibiotiques.

b) Le second *Proteus* (*Proteus* n° 12, fig. 42, p. 147) a révélé un *antagonisme* faible entre la pénicilline et la streptomycine. Nous avons suivi cet *antagonisme* pendant huit jours, le retrouvant constamment égal à lui-même, mais faible puisqu'il sembla disparaître du troisième au cinquième jour du contact.

c) Le troisième *Proteus* présentait 0,1 % de survivants

après vingt-quatre heures d'action bactéricide associée, pour 0,01 % après vingt-quatre heures d'action de la pénicilline seule. Une nouvelle numération effectuée quarante-huit heures après le début du contact, révéla 0,01 % de survivants dans les deux cas.

Nous conclurons donc, ici encore, à une action indifférente de l'association et à la nécessité de multiplier les opérations de numération des germes survivants dans tous les cas d'anomalie dans les résultats.

Conclusion de l'étude de la valeur de la première proposition

Pour 150 germes étudiés au point de vue des actions bactéricides de la pénicilline, de la streptomycine et de leurs associations, nous n'avons trouvé que 8 cas d'antagonisme.

Pour 1 staphylocoque, 1 *Klebsiella,* 1 *Salmonella typhi* et 2 *Proteus,* cet antagonisme n'a pas été retrouvé après vingt-quatre heures de contact avec l'association, et a été limité aux premières heures de ce contact.

Pour 1 *Escherichia coli* et 1 *Proteus,* cet antagonisme a été faible (avec l'association, 10 % de survivants de plus qu'avec l'antibiotique isolé), mais prolongé, et toujours retrouvé pendant les cinq jours que dura l'observation.

Pour 1 *Escherichia coli,* enfin, l'association pénicilline-streptomycine a suscité très précocement l'apparition d'un germe résistant.

Dans ces huit cas anormaux, l'étude prolongée du nombre des survivants seule nous a permis de voir que nous nous trouvions en présence cinq fois d'antagonismes momentanés n'excédant pas vingt-quatre heures d'observation, deux fois d'antagonismes faibles mais durables, et une fois d'un antagonisme très prononcé et durable dû à l'apparition de germes résistants.

1/19e des germes seulement s'est montré réfractaire à

la proposition, ce qui fait 5 % d'exceptions après vingt-quatre heures d'action.

Mais, après quarante-huit heures d'action, le pourcentage de germes réfractaires fut ramené à 2 %.

Donc, en ce qui concerne nos résultats, la première proposition n'a présenté que 5 % d'exceptions dans les vingt-quatre premières heures de l'action bactéricide et 2 % seulement après quarante-huit heures de l'action bactéricide (et nous verrons que ce chiffre est considérablement augmenté si l'on prolonge la durée de l'action des antibiotiques).

Pour qu'il y ait synergie entre pénicilline et streptomycine, il faut que l'un au moins de ces antibiotiques ait quelque action seul.

Les germes qui révélèrent une action synergique de la pénicilline associée à la streptomycine furent :

1° 2 staphylocoques (staphylocoques n° 7, fig. 9, p. 93; et n° 10, fig. 12, p. 97).

Pour le premier, il y eut une synergie conforme à la proposition, puisque la streptomycine seule, contrairement à la pénicilline seule, présentait une forte action autant bactéricide (1 % de survivants) que bactériostatique (germe sensible à 2-3 $\mu g/cm^3$ de streptomycine).

Pour le second, il fut observé une action synergique non conforme, puisque les antibiotiques seuls n'eurent aucun pouvoir bactéricide. Mais l'étude prolongée de l'action bactéricide montra que cette synergie n'excédait pas vingt-quatre heures de contact. De plus, un staphylocoque, isolé deux mois auparavant chez la mère de ce malade, atteinte de la même furonculose chronique, n'avait pas révélé d'action synergique entre la pénicilline et la streptomycine.

La sensibilité des germes soumis à l'action des antibiotiques ayant plutôt tendance à diminuer qu'à augmenter, nous avons tout lieu de penser à une erreur de numération,

mauvaise strie sur gélose par exemple (comparer les courbes d'actions bactéricides sur deux staphylocoques isolés à deux mois d'intervalle chez une malade, puis son fils, atteints de furonculose chronique rebelle à tout traitement par les antibiotiques [staphylocoques n° 9, fig. 11, p. 96; et n° 10, fig. 12, p. 97]).

2° 3 entérocoques (entérocoques n° 3, n° 9, et entérocoque n° 6, fig. 18, p. 109) révélèrent une synergie conforme à la proposition.

Dans un cas (entérocoque n° 3), la pénicilline seule n'avait que peu d'action bactéricide (100 % de survivants après vingt-quatre heures, et davantage par la suite) ou bactériostatique (germe sensible à l'action bactériostatique de 5 u. O./cm³ environ) ; la streptomycine était sans action, et l'association fut faiblement synergique (10 % de survivants après vingt-quatre heures; 100 % après quarante-huit heures, et plus de 100 % ensuite).

Dans un cas (entérocoque n° 6, fig. 18, p. 109), le nombre des survivants à l'action de l'association fut de 0,01 % contre 0,1 % pour la pénicilline seule (la synergie n'excéda pas vingt-quatre heures).

Le troisième entérocoque fut aussi conforme (10 % de survivants à la pénicilline, 10 % à la streptomycine et 0,01 % pour leur association).

3° 8 *Escherichia coli* furent sensibles à une action synergique de l'association pénicilline-streptomycine.

L'*Escherichia coli* n° 3 fut non conforme, la pénicilline et la streptomycine n'ayant aucune action bactéricide administrées seules; l'étude du pouvoir bactériostatique nous montra que ce germe était sensible à 7 μg/cm³ de streptomycine environ. Donc, il est parfois nécessaire de mener de front les deux études bactériostatique et bactéricide pour interpréter des résultats paradoxaux dans l'étude de l'action des associations.

L'*Escherichia coli* n° 4 présentait, après vingt-quatre

heures de contact, plus de 100 % de survivants avec la pénicilline, 100 % avec la streptomycine et 10 % avec leur association. Cette synergie ne fut pas retrouvée après quarante-huit heures de contact.

L'*Escherichia coli* n° 6 présentait, après vingt-quatre heures de contact, exactement les mêmes nombres de survivants. Cette synergie ne fut pas retrouvée non plus après quarante-huit heures de contact.

L'*Escherichia coli* n° 7 (fig. 20, p. 114) fut l'occasion d'une synergie paradoxale, puisque les antibiotiques n'eurent, isolément, aucune action bactéricide. En fait, le germe était sensible à une action bactériostatique de 4-5 $\mu g/cm^3$. Donc, il est parfois nécessaire, encore une fois, de faire appel aux résultats de l'étude de l'action bactériostatique pour interpréter certaines anomalies dans les résultats de l'étude des actions bactéricides, ce qui montre bien que ces deux phénomènes (action bactéricide et action bactériostatique) sont intimement liés et difficilement dissociables.

L'*Escherichia coli* n° 9 fut également l'occasion d'une synergie paradoxale (que la bactériostase expliqua seule, le germe étant sensible à l'action bactériostatique de 8-10 $\mu g/cm^3$ de streptomycine), mais qui n'excéda pas vingt-quatre heures de contact avec l'association.

L'*Escherichia coli* n° 10 révéla encore une synergie paradoxale que l'action bactériostatique (germe sensible à 5 $\mu g/cm^3$) seule put expliquer. Mais, par la suite, apparurent des colonies très fines, atypiques, qui nous font penser qu'il s'agissait là, tout comme pour l'*Escherichia coli* n° 12 (fig. 25, p. 122), de germes mutants résistants (*Escherichia coli* n° 10, fig. 23, p. 119).

L'*Escherichia coli* n° 11 (fig. 24, p. 121) révéla encore une action synergique paradoxale expliquée par l'action bactériostatique de la streptomycine (germe sensible à 3 $\mu g/cm^3$). Mais, ce que ne révéla pas la seule étude pendant vingt-quatre heures, ce fut en quarante-huit heures

l'évolution vers un antagonisme de cette association, pour laquelle les germes résistants se multiplièrent bien plus précocement que pour la streptomycine seule.

Donc, nous avons eu ici au départ une association synergique conforme aux propositions de Jawetz et Gunnison. Par la suite, un bouleversement complet de cette synergie en quarante-huit heures fut observé, un phénomène nouveau étant survenu au contact de l'association plus précocement qu'au contact de la seule streptomycine : l'apparition de germes résistants à la streptomycine stimulée, semble-t-il, dans cette résistance, par la présence de la pénicilline.

L'*Escherichia coli* n° 15 (fig. 3, p. 88) fut conforme à la proposition, puisque sensible aux actions séparées des antibiotiques. Mais, s'il donna 0,01 % de survivants dans une première étude, après contact de vingt-quatre heures avec leur association, nous avons trouvé, en recommençant leur étude, 100 % de survivants à la vingt-quatrième heure et à toutes les numérations ultérieures. Donc, nécessité, ici encore, de poursuivre dans tous les cas l'étude de l'évolution des germes survivants pendant plusieurs jours.

4° 1 *Aerobacter aerogenes* (fig. 26, p. 133), insensible aux actions bactéricides de la streptomycine seule et de la pénicilline seule, et très sensible à leur action associée, quoique de façon provisoire, se révéla conforme à la proposition, étant sensible à une action bactériostatique limite (10 $\mu g/cm^3$) de la part de la streptomycine.

5° 1 *Salmonella typhi* (*Salm. typhi* n° 1, fig. 33, p. 138) a révélé une synergie conforme, puisque la pénicilline seule laissait 100 % de survivants après vingt-quatre heures d'action bactéricide. Mais, ici encore, le schéma de Jawetz et Gunnison ne tînt pas compte de l'apparition toujours possible de germes résistants à la streptomycine. Nous avons vu ces germes apparaître au contact de l'association dès la soixante-douzième heure et proliférer par la suite.

Donc, si le schéma de Jawetz et Gunnison est valable

pour le premier jour de l'action des antibiotiques, il ne tient pas compte de l'apparition toujours possible de germes mutants-résistants, qui semblent particulièrement plus fréquents avec l'association pénicilline-streptomycine qu'avec les autres associations.

6° 6 *Proteus* ont révélé :

Le *Proteus* n° 1 une *sensibilité à l'action bactériostatique* plus importante que la *sensibilité à l'action bactéricide;* une sensibilité à une action synergique conforme, mais non durable (trois jours).

Le *Proteus* n° 8 (fig. 39, p. 145) présenta une sensibilité à une action synergique conforme, non durable (en trois jours, 0,01 % de survivants), mais cette synergie ne put venir à bout d'une résistance survenue après deux jours d'action (donc, nécessité d'une étude prolongée du nombre des survivants). De plus, il présenta une sensibilité à l'action bactériostatique plus importante que la sensibilité à l'action bactéricide.

Le *Proteus* n° 10 (fig. 40, p. 146) révéla encore une *sensibilité à l'action bactériostatique* plus importante que la *sensibilité à l'action bactéricide,* et une action synergique définitive de l'association pénicilline-streptomycine.

Le *Proteus* n° 13 (fig. 43, p. 149) révéla une synergie non conforme (plus de 100 % de survivants à une action bactéricide prolongée vingt-quatre heures pour chacun des deux antibiotiques). Mais la synergie bactéricide fut ici expliquée par une sensibilité à l'action bactériostatique de 4 $\mu g/cm^3$ de streptomycine; une résistance était donc apparue au contact de la streptomycine seule avant vingt-quatre heures. Cette action synergique fut très intense et durable, puisque l'on trouva 0,01 % de survivants de la onzième heure du contact à la cent soixante-huitième heure.

Le *Proteus* n° 15 (fig. 44, p. 150) permit d'observer une action synergique conforme très nette et très durable (observée huit jours consécutifs sans apparition de résis-

tance) ; il fut également plus sensible à l'action bactériostatique de la streptomycine qu'à son action bactéricide.

Le *Proteus* n° 19 (fig. 46, p. 151) fut également sensible à une action synergique conforme, mais faible et non durable, de cette association (la sensibilité à l'action bactériostatique était *limite*).

En résumé :

14 germes, sensibles à l'action bactéricide de la pénicilline ou de la streptomycine, ont été sensibles à une action synergique de ces deux antibiotiques associés;

6 autres germes, insensibles à l'action bactéricide des deux antibiotiques isolés, ont été sensibles à une action synergique de leur association. Nous avons pu voir que tous ces germes furent sensibles à une action bactériostatique de 7 à 15 $\mu g/cm^3$ de streptomycine, trop faible pour influencer très nettement le nombre des survivants à l'action antibiotique en bouillon;

2 germes, enfin, furent l'objet d'une action synergique non conforme, se montrant tout autant insensibles à l'action bactéricide qu'à l'action bactériostatique des antibiotiques. Nous avons pu, utilisant les renseignements cliniques et de nouveaux dénombrements des survivants, considérer qu'il s'agissait de fautes de manipulations et non d'exceptions à la règle.

Donc, sur 150 germes étudiés, 41 furent trouvés sensibles à l'action bactériostatique de la streptomycine, dont 21 à une action synergique de l'association pénicilline-streptomycine.

Nous conclurons que tout germe sensible à l'action bactériostatique, même limite de la streptomycine, est susceptible, une fois sur deux, d'être sensible à une action synergique nette de l'association pénicilline-streptomycine, en vingt-quatre heures.

Les germes sensibles à cette action synergique furent : 1 staphylocoque, 3 entérocoques, 8 *Escherichia coli*, 1 *Salmonella typhi*, 7 *Proteus*.

Nous devons signaler ici qu'un nombre plus important de germes s'est montré sensible à cette action prolongée au delà de vingt-quatre heures.

Enfin, au cours de cette action prolongée, très fréquentes furent les résistances acquises envers cette association, en deux ou plusieurs jours.

Nous entreprendrons ultérieurement, dans un autre chapitre, l'étude de ces cas fort intéressants.

Entre chloramphénicol et terramycine, on ne trouverait jamais que de simples effets additifs des associations bactéricides.

1° Cette association s'est montrée neuf fois indifférente envers les staphylocoques; cinq fois synergique. Mais dans tous les cas sans exception, cette synergie n'a été très nette que pendant vingt-quatre heures, une nouvelle numération des survivants ayant toujours montré, quarante-huit heures après le début du contact entre les germes et les antibiotiques, une égalité d'action entre l'association et l'un des deux antibiotiques (staphylocoques n° 6, fig. 8, p. 91; n° 7, fig. 9, p. 93; n° 8, fig. 10, p. 94; n° 12, fig. 14, p. 102).

2° Cette association fut, pour les entérocoques, indifférente sept fois et synergique deux fois, encore cette synergie ne s'est-elle pas retrouvée quarante-huit heures après le début de l'action bactéricide.

3° Pour les *Escherichia coli*, l'association chloramphénicol-terramycine fut onze fois indifférente et quatre fois synergique après vingt-quatre heures, cette action se maintenant et même s'accentuant par la suite dans deux cas, au contraire disparaissant dans les deux autres après quarante-huit heures.

4° Pour les *Escherichia intermedium,* elle fut trois fois indifférente.

5° Pour les *Aerobacter aerogenes,* elle fut une fois indifférente et une fois très synergique après vingt-quatre heures, cette synergie se confirmant encore davantage par la suite (*Aerobacter aerogenes* n° 2, fig. 27, p. 133).

6° Pour les *Klebsiella,* cette association fut cinq fois indifférente, ou simplement d'action additionnelle, et une fois très synergique, mais ici nous avons pu voir que cette synergie avait été précédée d'un certain temps d'indifférence, puis très atténuée au bout de quarante-huit heures d'action. Une étude contrôle, à nouveau pratiquée sur le même germe, montra une action synergique au bout de vingt-quatre heures seulement (*Klebsiella* n° 1, fig. 28, p. 135; et n° 1 *bis,* fig. 29, p. 135).

7° Pour les *Paracoli coliformes,* cette association fut synergique deux fois, dont une vingt-quatre heures seulement, et l'autre de façon durable *(Paracolon coliforme* n° 1 et *Paracolon coliforme* n° 2, fig. 32, p. 137).

8° Pour un *Providence* il y eut indifférence.

9° Pour un *Shigella alcalescens* et un *Salmonella typhi* il y eut indifférence. Pour un autre *Salmonella typhi* il y eut un maximum de synergie en vingt-quatre heures (*Salmonella typhi* n° 1, fig. 33, p. 138), puis régression nette de cette synergie.

10° Pour les *Proteus,* cette association fut :

a) Trois fois synergique, dont une très fortement, mais pendant vingt-quatre heures seulement (*Proteus* n° 16), et deux moyennement pendant vingt-quatre heures seulement (*Proteus* n° 18, fig. 45, p. 151; et n° 20);

b) Deux fois antagoniste *(Proteus* n° 17 et 5), toutes deux pendant vingt-quatre heures seulement;

c) Quinze fois indifférente.

11° Pour les *Achromobacter :*

a) Elle fut synergique une fois (cette synergie, retrouvée à quatre reprises pendant les premières vingt-quatre heures, s'est montrée importante après dix heures de contact, et avait disparu après trente heures) *(Achromobacter* n° 4, fig. 37, p. 141) ;

b) Elle fut antagoniste une fois (et alors l'antagonisme s'est légèrement atténué en quarante-huit heures; l'expérience ne fut malheureusement pas prolongée) *(Achromobacter* n° 3, fig. 36, p. 141) ;

c) Elle fut indifférente deux fois.

En résumé :

78 germes ont été étudiés au point de vue de leur sensibilité à l'association chloramphénicol-terramycine;

54 ont présenté le même nombre de survivants après vingt-quatre heures d'action de l'association, qu'après vingt-quatre heures d'action de l'antibiotique le plus actif;

15 ont été l'objet d'une action synergique non retrouvée après quarante-huit heures de contact. Ce furent :

5 staphylocoques, 2 entérocoques, 2 *Escherichia coli,* 1 *Klebsiella,* 1 *Paracolon coliforme,* 3 *Proteus* et 1 *Achromobacter.*

6 germes ont été l'occasion d'une action synergique plus durable encore, puisqu'elle fut retrouvée après quarante-huit heures d'action : 2 *Escherichia coli,* 1 *Aerobacter,* 1 *Klebsiella,* 1 *Paracolon,* 1 *Salmonella typhi.*

2 *Proteus* ont été l'occasion d'une action antagoniste de courte durée (non retrouvée après quarante-huit heures de contact).

1 *Achromobacter* révéla un antagonisme très important et tenace.

Donc, nous trouvons 30 % d'exception à cette règle. En ne considérant que les anomalies durables, ce chiffre est

ramené à 9 % avec très nette tendance à la synergie plutôt qu'à l'antagonisme. Mais nous verrons dans un chapitre ultérieur que cette association devint très synergique, progressivement dans la majorité des cas où l'on en prolongea l'action quatre à huit jours sur les germes *in vitro.*

Lorsque la pénicilline est seule active, cette action peut être diminuée si on lui associe le chloramphénicol.

Effectivement :

— 17 germes seulement se sont montrés très sensibles à l'action bactéricide de la pénicilline (6 staphylocoques, 4 entérocoques et 7 *Proteus) ;*

— 8, soit près de la moitié, ont présenté davantage de survivants après l'action associée des deux antibiotiques :

Ce furent :

2 staphylocoques (dont le staphylocoque n° 12, fig. 14, p. 102) ;

2 entérocoques ;

4 *Proteus.*

Donc, lorsque la pénicilline seule est très active, non seulement il est inutile de lui associer le chloramphénicol, mais encore cette adjonction en diminue l'action.

Lorsque la pénicilline est active seule, son action peut être diminuée si on lui associe la terramycine.

Pour les 17 germes énumérés ci-dessus, nous avons relevé 6 fois, soit dans près des 2/3 des cas de sensibilité importante à l'action bactéricide de la pénicilline, une diminution de cette sensibilité par la simple adjonction de terramycine à la pénicilline. Il s'agissait de 1 staphylocoque, 1 entérocoque et 4 *Proteus.*

Lorsque la streptomycine est active seule, son action peut être diminuée par l'adjonction de chloramphénicol.

39 germes se sont révélés sensibles à l'action bactériostatique de la streptomycine.

7 seulement se sont montrés, de plus, sensibles à son action bactéricide. Ce furent :

- 5 staphylocoques (staphylocoques n° 3, fig. 5, p. 90; n° 4, fig. 6, p. 90; n° 5, fig. 7, p. 91; n° 6, fig. 8, p. 91, n° 8, fig. 10, p. 94) ;

1 *Klebsiella* (*Klebsiella* n° 1 *bis*, fig. 29, p. 135) ;

— 1 *Achromobacter* (*Achromobacter* n° 4, fig. 37, p. 141).

Parmi eux, deux germes, soit près du tiers des germes très sensibles à l'action bactéricide de la streptomycine, ont effectivement été moins sensibles à l'action de l'association streptomycine - chloramphénicol : il s'agissait du staphylocoque n° 5 (fig. 7, p. 91) et du *Klebsiella* n° 1 *bis* (fig. 29, p. 135).

Lorsque la streptomycine est active seule, son action peut être diminuée par l'adjonction de terramycine.

4 germes, soit plus de la moitié des germes très sensibles à l'action bactéricide de la streptomycine seule, ont effectivement été moins sensibles à l'action de l'association qu'à celle de la streptomycine seule : il s'est agi de 4 staphylocoques (staphylocoques n° 4, fig. 6, p. 90; n° 5, fig. 7, p. 91; n° 6, fig. 8, p. 91; n° 8, fig. 10, p. 94).

Lorsque la pénicilline est inactive, son association au chloramphénicol peut améliorer l'action de ce dernier.

58 germes se sont révélés insensibles à l'action bactéricide de la pénicilline seule.

8 staphylocoques;
2 entérocoques;
15 *Escherichia coli;*
3 *Escherichia intermedium;*
2 *Aerobacter;*
7 *Klebsiella;*
3 *Paracolons;*

3 *Salmonella typhi;*
1 *Shigella;*
11 *Proteus;*
4 *Achromobacter.*

Nous avons pu rencontrer 14 fois, soit dans 1/4 de ces cas, une meilleure action de l'association pénicilline - chloramphénicol que du chloramphénicol seul. Il s'agissait de :

2 staphylocoques;
5 *Escherichia coli;*
1 *Klebsiella;*
2 *Salmonella typhi;*
4 *Proteus.*

Nous n'avons rencontré que trois exceptions à cette règle : 1 staphylocoque et 1 *Escherichia coli,* pour lesquels cette association fut faiblement antagoniste, et 1 *Shigella alcalescens* qui s'est montré extrêmement insensible, des germes résistants ayant apparu après seize heures de contact avec l'association antibiotique (voir fig. 35, p. 140).

Donc, une seule exception solide et durable à la règle : ce n'est pas la première fois qu'elle est due à l'apparition d'un germe mutant résistant.

Lorsque la pénicilline est inactive, son association à la terramycine peut améliorer l'action de cette dernière.

Pour les 58 germes ci-dessus énumérés, nous avons pu trouver 23 confirmations à cette règle. Il s'agissait de :

3 staphylocoques;
2 entérocoques;
6 *Escherichia coli;*
2 *Aerobacter;*
3 *Klebsiella;*
1 *Paracolon coliforme;*
2 *Salmonella typhi;*
4 *Proteus.*

Donc, dans 40 % des cas, environ, un germe insensible à l'action bactéricide de la pénicilline s'est montré davantage sensible à l'action de la terramycine lorsqu'on a associé ces deux antibiotiques.

6 germes ont fait exception, la pénicilline inactive se montrant antagoniste de la terramycine. Ce furent :

1 *Escherichia intermedium*, 1 *Escherichia coli*, 1 *Paracolon*, 1 *Shigella alcalescens* et 1 *Achromobacter*, pour lesquels l'antagonisme ne fut pas retrouvé au delà de vingt-quatre heures de contact avec les antibiotiques, et 1 *Achromobacter* pour lequel l'antagonisme fut très durable.

Donc, une seule exception solide et définitive.

Lorsque la streptomycine est inactive seule, son association au chloramphénicol peut améliorer l'action de ce dernier.

Parmi les 67 germes insensibles à l'action bactéricide de la streptomycine (8 staphylocoques, 7 entérocoques, 14 *Escherichia coli*, 3 *Escherichia intermedium*, 2 *Aerobacter aerogenes*, 4 *Klebsiella*, 3 *Paracoli coliforme*, 2 *Salmonella typhi*, 1 *Shigella alcalescens*, 20 *Proteus* et 3 *Achromobacter*), 16, soit 24 %, ont effectivement été trouvés sensibles à une action synergique de cette association. Ce furent :

3 staphylocoques (staphylocoque n° 11, fig. 13, p. 101) ;

2 entérocoques (entérocoque n° 4, fig. 16, p. 108) ;

6 *Escherichia coli* (*E. coli* n° 4; *E. coli* n° 5, fig. 19, p. 113; *E. coli* n°s 6 et 8; *E. coli* n° 10, fig. 23, p. 119; *E. coli* n° 11, fig. 24, p. 121) ;

1 *Aerobacter aerogenes* (n° 2, fig. 27, p. 133) ;

1 *Klebsiella* (n° 6, fig. 31, p. 136).

Dans aucun cas nous n'avons trouvé d'antagonisme entre la pénicilline inactive seule et le chloramphénicol.

Lorsque la streptomycine est inactive seule, son association peut améliorer l'action de la terramycine.

Pour les 67 germes insensibles à l'action bactéricide de la streptomycine, nous avons effectivement constaté que 25 d'entre eux, soit 38 %, étaient l'objet d'une action synergique de cette streptomycine en association à la terramycine. Il s'est agi de :

3 staphylocoques (n° 2; n° 10, fig. 12, p. 97; n° 14) ;

2 entérocoques (n°s 7 et 9) ;

9 *Escherichia coli* (n°s 2, 4; n° 5, fig. 19, p. 113; n°s 6, 8; n° 10, fig. 23, p. 119; n° 11, fig. 24, p. 121; n° 15, fig. 3, p. 88) ;

2 *Aerobacter aerogenes* (n° 1, fig 26, p. 133; n° 2, fig. 27, p. 133) ;

2 *Klebsiella* (n° 2, fig. 30, p. 135; n° 4) ;

1 *Paracolon coliforme* (n° 2, fig. 32, p. 137) ;

2 *Salmonella typhi* (n° 1, fig. 33, p. 138, n° 2, fig. 34, p. 138) ;

1 *Shigella alcalescens* (fig. 35, p. 140) ;

4 *Proteus* (n° 9; n° 15, fig. 44, p. 150; n° 19, fig. 46, p. 151; n° 20).

2 germes ont fait exception à cette tendance générale :

1 entérocoque (n° 6, fig. 18, p. 109), pour lequel il y eut antagonisme pendant soixante-douze heures entre streptomycine (inactive seule) et terramycine;

1 *Paracolon coliforme* pour lequel cet antagonisme dura vingt-quatre heures *(Paracolon coliforme* n° 1).

Lorsque le chloramphénicol est actif, son association à la pénicilline est indifférente.

3 staphylocoques;

1 *Escherichia coli,*

1 *Shigella alcalescens*

seulement se sont révélés très sensibles à l'action du chloramphénicol.

Tous, sauf 1, se sont révélés tout autant sensibles effectivement au chloramphénicol qu'à l'association de ce dernier avec la pénicilline. L'exception fut encore un germe mutant résistant apparu entre la vingtième et la vingt-quatrième heure du contact entre l'association et le germe.

Lorsque le chloramphénicol est actif, son association à la streptomycine est indifférente.

Cette proposition fut encore vérifiée pour les 5 seuls germes trouvés très sensibles à l'action bactéricide du chloramphénicol.

La terramycine, très active seule, n'est pas diminuée dans son activité du fait de l'adjonction de pénicilline.

3 staphylocoques;
2 *Achromobacter*
seulement se sont révélés très sensibles à l'action bactéricide de la terramycine (0,1 % et 0,01 % de survivants après vingt-quatre heures d'action).

Cette proposition s'est trouvée vérifiée pour 4 de ces germes.

1 *Achromobacter* fit exception, se montrant très résistant à l'association pénicilline-terramycine dès le premier jour du contact et par la suite (*Achromobacter* n° 3, fig. 36, p. 141).

La terramycine, très active seule, n'est pas diminuée dans son activité du fait de l'adjonction de streptomycine.

4 des germes énumérés précédemment ont vérifié cette proposition à laquelle fit exception 1 *Achromobacter* (n° 1).

CHAPITRE III

ÉTUDE « IN VITRO » DE L'ACTION GLOBALE PROLONGÉE DES ANTIBIOTIQUES ET DE LEURS ASSOCIATIONS SUR DES GERMES ISOLÉS EN CLINIQUE.

I. — GÉNÉRALITÉS

Au cours de l'interprétation des résultats obtenus jusqu'à présent et de leur application à la clinique, deux sortes de désaccords ont été rencontrés, que nous avons pu attribuer par la suite au même phénomène.

D'une part, un désaccord bactériologique entre la sensibilité à l'action bactériostatique et la sensibilité à l'action bactéricide de certains germes.

D'autre part, un désaccord clinique-laboratoire des germes se montrant insensibles, en clinique, au traitement institué d'après les résultats bactériologiques.

Constatant que le désaccord trouvé entre une forte sensibilité à l'action bactériostatique et un nombre de survivants trop important à l'action bactéricide pouvait être dû à l'apparition précoce d'une résistance acquise après seulement quelques heures de contact avec les antibiotiques, nous avons voulu étendre cette explication au désaccord entre la clinique et le laboratoire. Puisque des

germes peuvent acquérir *in vitro* une résistance en quelques heures envers certains antibiotiques, pourquoi n'acquerraient-ils pas cette résistance de la même manière dans l'organisme ?

Il était inutile d'effectuer un traitement en clinique si celui-ci devait provoquer l'apparition en quelques jours de germes résistants.

Nous avons donc cherché, afin de fournir au clinicien des renseignements plus définitifs, un moyen de réaliser *in vitro* ces mêmes conditions qui avaient permis *in vivo* l'apparition de germes résistants. Ces conditions étaient de deux ordres : d'ordre nutritif tout d'abord, le germe bénéficie en effet, *in vivo,* d'un renouvellement constant du milieu ambiant; d'ordre antibiotique ensuite, le germe étant soumis dans l'organisme correctement traité à des doses renouvelées et à peu près constantes d'antibiotiques.

Pour renouveler le milieu nutritif, nous avons chaque jour réensemencé les germes survivants sur un nouveau milieu de culture. Pour renouveler l'antibiotique, nous avons ajouté de nouveaux disques dans chaque tube ainsi ensemencé. Mais ces repiquages eurent l'inconvénient de diluer considérablement le nombre des germes survivants étudiés et, par la suite, d'aboutir rapidement à une stérilisation totale des tubes.

La méthode idéale serait celle qui, conservant la totalité des germes survivants, permettrait de les soumettre à des conditions nutritives et des concentrations d'antibiotiques chaque jour renouvelées.

Dans ce but, il a été procédé pendant plusieurs jours de suite à une centrifugation importante de chacun des dix tubes utilisés, à l'élimination du bouillon surnageant et à l'introduction de quantités nouvelles d'antibiotique et de bouillon.

Ces manipulations et des numérations des germes survivants ont été effectuées six jours consécutifs.

Nous avons eu la surprise d'obtenir des résultats à peu

près superposables en laissant simplement les tubes à l'étuve sans renouveler chaque jour le bouillon et les pastilles d'antibiotique, comme en témoignent les courbes obtenues dans les deux cas sur un même *Escherichia coli* (fig. 3 et 4).

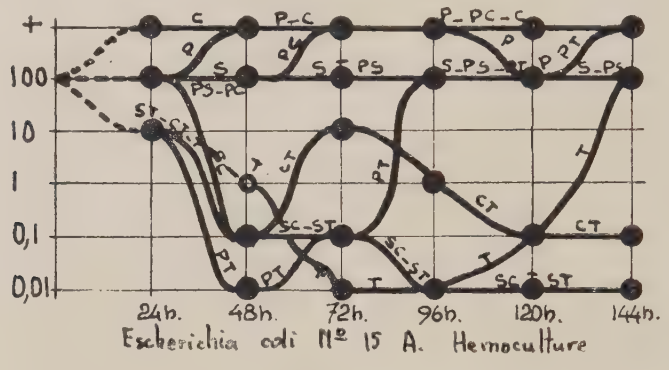

Fig. 3.

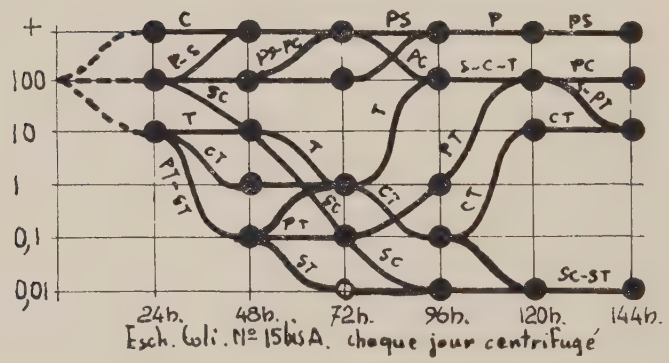

Fig. 4.

Ayant répété cette opération sur différents germes et ayant toujours obtenu des courbes relativement superposables du nombre des germes survivants soumis au contact des antibiotiques selon les deux procédés, nous avons estimé inutile de persister à centrifuger chaque jour les tubes, inutile également de renouveler chaque jour leur taux d'antibiotiques.

Par la suite, l'étude suivie du nombre des survivants à une action prolongée des antibiotiques dans un même bouillon conservé à l'étuve à 37°, effectuée sur une centaine de germes isolés en clinique, nous a toujours donné des résultats satisfaisants.

II. — ACTION GLOBALE PROLONGÉE DES ANTIBIOTIQUES SUR LES STAPHYLOCOQUES

A. — Pénicilline

Les résultats du premier jour se sont maintenus par la suite dans 6 cas d'insensibilité à l'action bactéricide, dans 4 cas de très grande sensibilité à cette action (0,01 % de survivants).

Les résultats du premier jour se sont modifiés par la suite trois fois :

1° Dans un cas, des germes inhibés ont proliféré (staphylocoque n° 6, fig. 8, p. 91) ;

2° Dans un cas (staphylocoque n° 5, fig. 7, p. 91), des germes inhibés (100 % de survivants) ont été détruits entre la vingt-quatrième et la quarante-huitième heure (0,01 % de survivants) ;

3° Dans un cas (staphylocoque n° 11, fig. 13, p. 101), des germes apparemment détruits (0,01 % de survivants) ont proliféré entre la vingt-quatrième et la soixante-douzième heure (plus de 100 % de survivants).

L'adjonction à la pénicilline de terramycine ou de streptomycine (elles-mêmes inactives seules) retarda de vingt-quatre heures l'apparition et la prolifération des germes résistants. L'adjonction de chloramphénicol (très bactéricide seul en quarante-huit heures) écarta définitivement l'apparition de ces germes résistants.

B. — Streptomycine

Les résultats du premier jour se sont maintenus par la suite :

Dans 2 cas de très forte action bactéricide (0,01 % de survivants, germes sensibles à une action bactériostatique de 1 $\mu g/cm^3$) ;

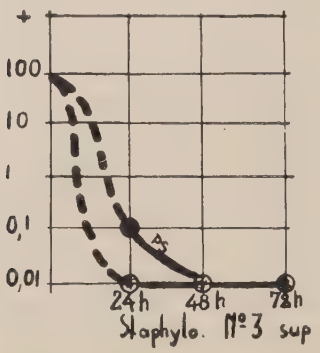

Fig. 5.

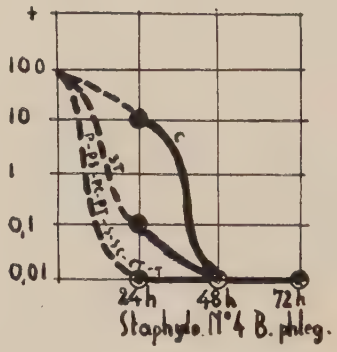

Fig. 6.

Dans 8 cas d'inaction bactéricide.

Ils furent modifiés par la suite 4 fois dans le sens d'une prolifération :

1° Dans 1 cas, il fut numéré 1 % de survivants à la vingt-quatrième heure, plus de 100 % à la soixante-douzième heure (staphylocoque n° 7, fig. 9, p. 93).

Il s'agissait d'un germe sensible à une action bactériostatique de 3,5 $\mu g/cm^3$ de streptomycine.

L'association à la streptomycine de pénicilline (sans action seule), de chloramphénicol (10 % de survivants, seul, en vingt-quatre heures) et de terramycine (10 % de survivants en vingt-quatre heures d'action seule) empêcha, dans tous les cas, l'apparition des germes résistants pendant les trois jours de l'observation.

2° Dans 2 cas, il fut numéré 0,01 % de survivants à la vingt-quatrième heure et plus de 100 % à la quarante-huitième heure.

Il s'agissait des staphylocoques n° 5 (fig. 7) et n° 6 (fig. 8) respectivement sensibles à l'action bactériostatique de 3 $\mu g/cm^3$ et de 1 $\mu g/cm^3$ de streptomycine. Pour ces deux

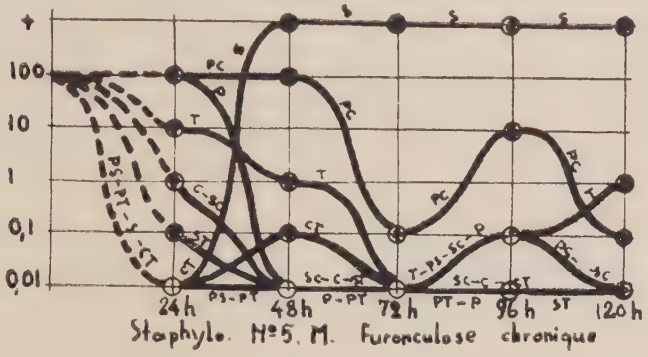

Fig. 7.

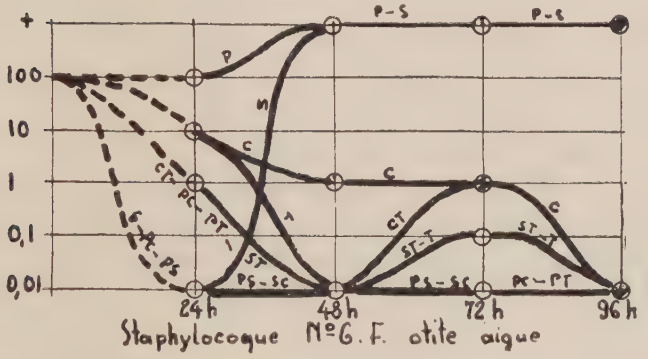

Fig. 8.

germes, l'adjonction de pénicilline, de chloramphénicol ou de terramycine à la streptomycine suffit à écarter l'apparition des germes résistants pendant les quatre ou cinq jours de contact suivi.

3° Dans 1 cas, il fut numéré cinq fois consécutives 0,01 % de survivants avant la trente-sixième heure; puis à la

quarante-huitième heure, à la soixante-douzième heure et à la quatre-vingt-seizième heure, il fut numéré respectivement 0,1 %, 100 % et davantage de survivants.

Il s'agissait d'un germe sensible à l'action bactériostatique de 4 $\mu g/cm^3$ de streptomycine.

En trois jours de contact avec la streptomycine, la sensibilité de ce germe avait complètement disparu pour cet antibiotique. La rapidité de l'action de la pénicilline (0,01 % de survivants en cinq heures) se retrouva chaque fois qu'on lui associa un autre antibiotique. De plus, cet antibiotique empêcha alors toujours l'apparition des germes résistants.

4° Donc, dans aucun cas, il ne fut observé d'hésitation dans le comportement de ces germes à l'égard de la streptomycine; ils se montrèrent :

— Soit très sensibles définitivement;

— Soit très sensibles avant la vingt-quatrième heure, puis résistants entre la vingt-quatrième et la soixante-douzième heure (staphylocoque n° 8, fig. 10 : 0,01 % de survivants en six heures, puis 0,01 % quatre fois consécutives avant l'apparition de la résistance) ;

— Soit insensibles définitivement.

L'action bactéricide de la streptomycine fut relativement proportionnelle à son action bactériostatique.

La résistance apparut de préférence pour les germes les moins sensibles à cette action bactériostatique.

En résumé :

Lorsque les staphylocoques furent sensibles à une action bactériostatique de 1 à 2 $\mu g/cm^3$, on numéra 0,01 % de survivants dans tous les cas après vingt-quatre heures de contact, et l'action bactéricide fut définitive dans les deux tiers des cas, fut modifiée dans le dernier tiers par l'apparition de germes résistants;

Lorsque les staphylocoques furent sensibles à une action

bactériostatique de 3 à 5 $\mu g/cm^3$, il fut toujours trouvé une sensibilité nette à l'action bactéricide après vingt-quatre heures de contact (0,01 à 1 % de survivants), mais dans tous les cas des germes résistants apparurent rapidement et définitivement.

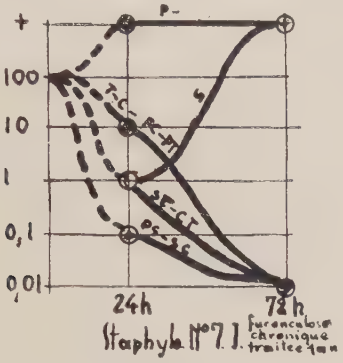

Fig. 9.

Ces germes résistants n'apparurent pas lorsqu'on associa à la streptomycine un autre antibiotique, non ou lentement bactéricide. L'association cumula les avantages des deux constituants lorsqu'ils en eurent un, seuls. Dans le cas contraire, elle fit apparaître une nouvelle propriété des antibiotiques apparemment inactifs : celle d'empêcher la prolifération de germes résistants à la streptomycine.

C. — Chloramphénicol

Les résultats du premier jour se sont maintenus par la suite :

Dans 2 cas de résistance primitive;

Dans trois cas de sensibilité importante à l'action bactéricide (0,01 % de survivants après vingt-quatre heures) (voir staphylocoque n° 3, fig. 5, p. 90, et surtout n° 8, fig. 10, p. 94, où l'on voit le nombre des survivants diminuer très

régulièrement pour le chloramphénicol, atteignant 0,01 % de survivants en seize heures).

Les résultats du premier jour furent modifiés par la suite

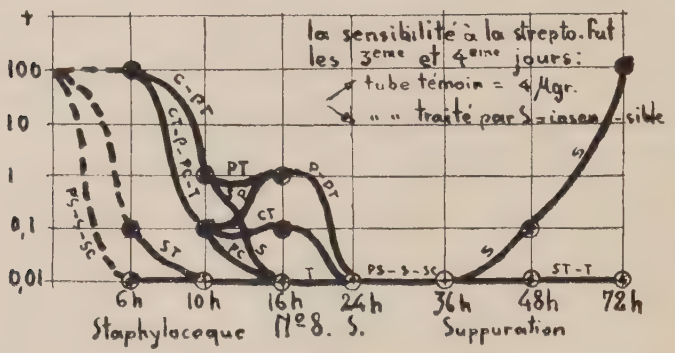

FIG. 10.

pour 9 staphylocoques, et toujours dans le sens d'une diminution du nombre des survivants. Ce nombre, en effet, fut abaissé de :

— 10 % le premier jour à 1 % le troisième jour, pour le staphylocoque n° 12 (fig. 14, p. 102) ;

— 10 % à 0,01 % en quatre-vingt-seize heures pour le staphylocoque n° 6 (fig. 8, p. 91) ;

— 10 % à 0,01 % en soixante-douze heures pour les staphylocoques n° 7 (fig. 9), n° 9 (fig. 11) et n° 10 (fig. 12) ;

— 10 % à 0,01 % en quarante-huit heures pour les staphylocoques n° 4 (fig. 6) et n° 11 (fig. 13) ;

— 1 % à 0,01 % en quarante-huit heures pour le staphylocoque n° 5 (fig. 7) ;

— 0,1 % à 0,01 % en quarante-huit heures pour le staphylocoque n° 14.

Donc, pour les staphylocoques, dans tous les cas de sensibilité à l'action bactériostatique, il fut trouvé une sensibilité à l'action bactéricide proportionnelle à cette dernière. De plus, l'action antibiotique se montra toujours irréversible, sans jamais aucun phénomène de résistance acquise. En

moyenne générale, le chiffre de 0,01 % de survivants fut atteint en quarante-huit à soixante-douze heures d'action, le nombre des survivants se montrant toujours très régulièrement décroissant avec le temps. Donc, *l'action bactéricide du chloramphénicol sur les staphylocoques fut toujours trouvée lente, mais irréversible.*

D. — Terramycine

1° Les résultats du premier jour ont été retrouvés par la suite pour :

— 4 staphylocoques insensibles (staphylocoques n° 1; n° 2; n° 11, fig. 13, et n° 13, fig. 15);

3 staphylocoques très sensibles (0,01 de survivants) (staphylocoques n° 3, fig. 5; n° 4, fig. 6, et n° 8, fig. 10, ce dernier numéré toutes les cinq heures au début).

2° Les résultats du premier jour ont été modifiés par la suite :

— Pour 7 staphylocoques ayant tous présenté 10 % de survivants après vingt-quatre heures de contact avec la terramycine;

— Pour 4 d'entre eux (staphylocoques n° 5, fig. 7; n° 6, fig. 8; n° 7, fig. 9; et n° 9, fig. 11), il fut trouvé 0,01 % de survivants en prolongeant ce contact de soixante-douze, quarante-huit et vingt-quatre heures;

— Pour un autre il en fut trouvé 1 % après soixante-douze heures de contact (staphylocoque n° 12, fig. 14, p. 102);

— Pour les deux derniers, le nombre des survivants passa de 10 % à plus de 100 % entre la vingt-quatrième et la quarante-huitième heures (staphylocoques n° 10, fig. 12, p. 97, et n° 14).

Pour le staphylocoque n° 10 (fig. 12), l'association avec la pénicilline (inactive seule), la streptomycine (inactive seule) ou le chloramphénicol (totalement bactéricide seul en

soixante-douze heures) permit à la terramycine de continuer son action bactéricide en empêchant l'apparition des germes résistants.

Pour le staphylocoque n° 14, ces trois antibiotiques associés à la terramycine, empêchèrent de même l'apparition de germes résistants à l'action de la terramycine.

3° Donc, il a éte trouvé une action bactéricide fréquente et importante de la terramycine sur les staphylocoques,

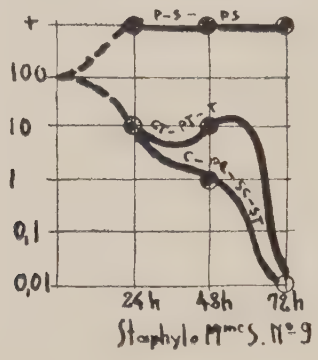

Fig. 11.

relativement indépendante de son action bactériostatique, quoique ces deux actions aient semblé le plus souvent coexister pour un même germe.

Comme pour le chloramphénicol, cette action fut le plus souvent progressive et lente.

Au contraire de lui, cette action fut parfois réversible, des germes résistants à l'action de la terramycine ayant proliféré après vingt-quatre heures de contact par deux fois.

E. — Association pénicilline - streptomycine

1° Les résultats du premier jour se maintinrent par la suite dans :

— 4 cas d'inaction (staphylocoques n° 1; n° 2; n° 9, fig. 11, et n° 13, fig. 15) ;

— 6 cas de grande activité bactéricide, où il fut numéré 0,01 % de survivants en vingt-quatre heures (staphylocoques n° 4, fig. 6; n° 5, fig. 7; n° 6, fig. 8; n° 8, fig. 10; n° 12, fig. 14; n° 14).

2° Les résultats du premier jour se modifièrent par la suite :

— 2 fois dans un sens favorable, pour les staphylocoques n° 3 (fig. 5) et n° 7 (fig. 9) (le nombre des survivants passant de 0,1 % en vingt-quatre heures à 0,01 % en quarante-huit et soixante-douze heures) ;

— 2 fois dans un sens défavorable : 0,01 % de survivants après vingt-quatre heures et pendant trois jours, puis 1 %

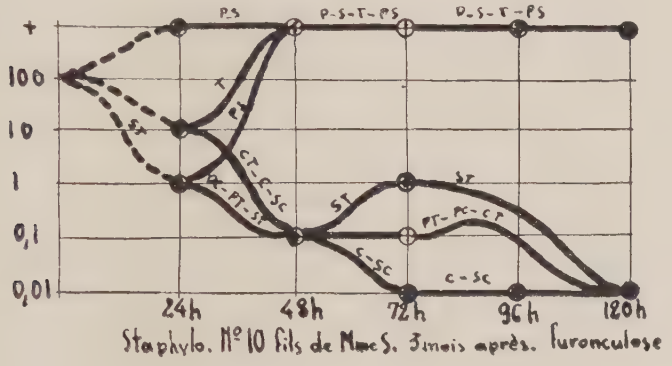

Fig. 12.

après quatre-vingt-seize heures, et 100 % en cent vingt heures pour le staphylocoque n° 11 (fig. 13) ; 1 % de survivants en vingt-quatre heures, puis plus de 100 % en quarante-huit heures pour le staphylocoque n° 10 (fig. 12).

3° Donc, dans les 2/3 des cas, les staphylocoques, très sensibles à l'action bactéricide de l'association pénicilline-streptomycine, le sont demeurés par la suite.

Dans 1/6 des cas, l'action bactéricide ne fut complète qu'en deux à trois jours.

Dans 1/6 des cas, une résistance apparut alors que

l'action bactéricide semblait devoir se poursuivre ou semblait être déjà complète.

F. — Association pénicilline - chloramphénicol

1° Les résultats du premier jour ne furent pas modifiés par la suite dans :

— 2 cas de résistance primitive (staphylocoques n^{os} 1 et 2) ;

— 4 cas de grande sensibilité à l'action bactéricide (staphylocoques n° 3, fig. 5; n° 4, fig. 6; n° 8, fig. 10, et n° 11, fig. 13; pour le troisième, il fut trouvé 0,01 % de survivants en seize heures d'action).

2° Les résultats du premier jour furent modifiés par la suite pour 8 staphylocoques, pour lesquels le nombre de survivants fut toujours diminué, passant de :

— 10 % à 0,1 % en soixante-douze heures (staphylocoque n° 12, fig. 14) ;

— 100 % à 0,1 % en cent vingt heures (staphylocoque n° 5, fig. 7) ;

— 100 % à 0,01 % en quatre-vingt-seize heures (staphylocoque n° 13, fig. 15) ;

— 10 % à 0,01 % en soixante-douze heures (staphylocoques n° 7, fig. 9, et n° 9, fig. 11) ;

— 1 % à 0,01 % en cent vingt heures (staphylocoque n° 10, fig. 12) ;

— 1 % à 0,01 % en quarante-huit heures (staphylocoque n° 6, fig. 8) ;

— 0,1% à 0,01 % en quarante-huit heures (staphylocoque n° 14).

3° Donc, dans tous les cas où il fut numéré 100 % de survivants ou moins après vingt-quatre heures d'action, il fut trouvé par la suite une diminution de ce nombre, lente mais régulière.

Il ne fut jamais trouvé de phénomènes de recroissance attribuables à une résistance acquise au cours de ces contacts prolongés des staphylocoques avec l'association pénicilline - chloramphénicol (sauf une fois une oscillation portant provisoirement de 0,1 à 10 % le nombre des survivants) (staphylocoque n° 5, fig. 7).

G. — Association pénicilline - terramycine

1° Les résultats de la numération du premier jour ne furent pas modifiés par la suite dans :

— 3 cas d'insensibilité (staphylocoques n° 1, n° 2 et n° 13, fig. 15) ;

— 5 cas de grande sensibilité (0,01 % de survivants en vingt-quatre heures) (staphylocoques n° 3, fig. 5; n° 4, fig. 6; n° 5, fig. 7; n° 8, fig. 10, et n° 14).

2° Ces résultats furent modifiés par la suite :

5 fois dans le sens d'une diminution du nombre des survivants, qui passa de :

— 10 % à 1 % en soixante-douze heures (staphylocoque n° 12, fig. 14) ;

— 10 % à 0,01 % en soixante-douze heures (staphylocoques n° 7, fig. 9; n° 9, fig. 11) ;

— 1 % à 0,01 % en cent vingt heures (staphylocoque n° 10, fig. 12) ;

— 1 % à 0,01 % en quarante-huit heures (staphylocoque n° 6, fig. 8).

Une fois dans le sens d'une résistance acquise, le nombre de survivants passant de 0,01 % à la vingt-quatrième heure et à la quarante-huitième heure à 0,1 % et 100 % à la soixante-douzième et à la quatre-vingt-seizième heure.

3° *En résumé*, à une exception près, dans tous les cas où cette association détermina une action bactériostatique ou

une action bactéricide en vingt-quatre-heures, il fut trouvé par la suite une diminution progressive du nombre des germes survivants.

Dans un seul cas, des germes résistants apparurent et il semble, si l'on peut généraliser à partir d'un seul cas, que la résistance a d'autant plus de chance d'apparaître que le germe est plus rapidement sensible à l'action bactéricide de l'association.

H. — Association streptomycine-chloramphénicol

1° Les résultats de la numération faite après vingt-quatre heures d'action de l'association ne furent pas modifiés par la suite dans :

2 cas de résistance primitive (staphylocoques n°s 1 et 2) ;

5 cas de sensibilité importante où il fut numéré 0,01 % de survivants (staphylocoques n° 3, fig. 5; n° 4, fig. 6; n° 6, fig. 8; n° 8, fig. 10 [0,01 % en six heures de contact pour ce dernier] ; staphylocoque n° 14).

2° Les résultats de la première numération après vingt-quatre heures d'action furent modifiés par la suite dans 7 cas et toujours dans le sens d'une diminution du nombre des survivants, ce nombre passant de :

— 100 % à 0,01 % en quatre-vingt-seize heures (staphylocoque n° 13, fig. 15) ;

— 10 % à 1 % en soixante-douze heures (staphylocoque n° 12, fig. 14) ;

— 10 % à 0,01 % en soixante-douze heures (staphylocoques n° 9, fig. 11 ; n° 10, fig. 12) ;

— 1 % à 0,01 % en quarante-huit heures (staphylocoque n° 5, fig. 7) ;

— 0,1 % à 0,01 % en soixante-douze heures (staphylocoque n° 7, fig. 9) ; en quarante-huit heures (staphylocoque n° 11, fig. 13).

3° L'action prolongée de cette association fut donc tou-

jours plus efficace que l'action primitive, même lorsque celle-ci ne fut que bactériostatique. Souvent, le nombre des survivants présenta de petites oscillations faisant craindre l'apparition de germes résistants (staphylocoques n° 5, fig. 7; n° 11, fig. 13; n° 13, fig. 15).

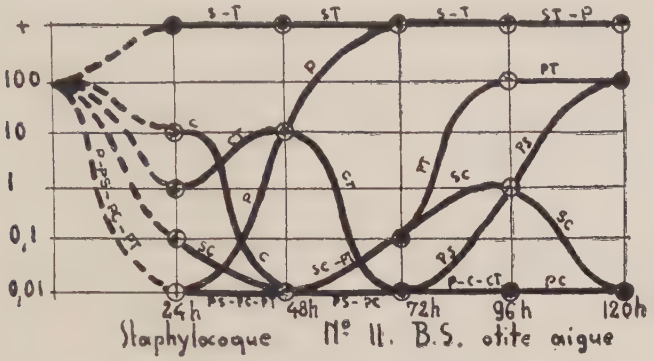

Fig. 13.

I. — Association streptomycine-terramycine

1° Les résultats de la numération du premier jour ne furent pas modifiés par la suite dans :

4 cas de résistance primitive (staphylocoques n°s 1, 2; staphylocoques n° 11, fig. 13; n° 13, fig. 15);

3 cas de grande sensibilité primitive à l'action bactéricide (staphylocoques n° 3, fig. 5; n° 8, fig. 10; n° 14).

2° Les résultats furent modifiés par la suite dans 7 cas et toujours dans le sens d'une diminution du nombre des survivants. Ce nombre, en effet, fut trouvé de :

— 10 % à la vingt-quatrième heure et de 0,1 % à la soixante-douzième heure (staphylocoque n° 12, fig. 14);

— 10 % à la vingt-quatrième heure et de 0,01 % à la soixante-douzième heure (staphylocoque n° 9, fig. 11);

— 1 % à la vingt-quatrième heure et de 0,01 % à la cent vingtième heure (staphylocoque n° 10, fig. 12);

— 1 % à la vingt-quatrième heure et de 0,01 % à la soixante-douzième heure (staphylocoque n° 7, fig. 9) ;

— 1 % à la vingt-quatrième heure et de 0,01 % à la quarante-huitième heure (staphylocoque n° 6, fig. 8) ;

— 0,1 % à la vingt-quatrième heure et de 0,01 % à la quarante-huitième heure (staphylocoques n° 4, fig. 6; n° 5, fig. 7).

Donc, par 10 fois, il fut trouvé une action bactéricide prolongée et définitive (mises à part les oscillations du

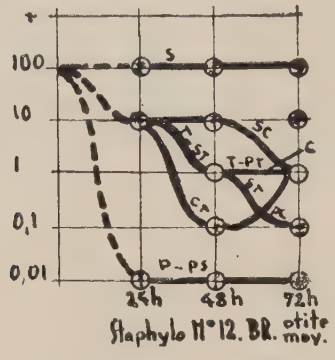

Fig. 14.

nombre des survivants présentées par les staphylocoques n° 6, fig. 8; n° 10, fig. 12).

J. — Association chloramphénicol - terramycine

1° La numération pratiquée après vingt-quatre heures de contact avec cette association ne fut pas modifiée par la suite dans :

— 1 cas de résistance primitive (staphylocoque n° 1) ;

- 3 cas de grande sensibilité (0,01 %) (staphylocoques n° 3, fig. 5; n° 4, fig. 6; n° 8, fig. 10).

2° 9 fois il fut trouvé par la suite une diminution du nombre des survivants, ce nombre étant passé de :

— 10 % à la vingt-quatrième heure, à 1 % à la soixante-douzième heure (staphylocoque n° 12, fig. 14) ;

— 10 % à la vingt-quatrième heure, à 0,01 % à la cent vingtième heure (staphylocoque n° 10, fig. 12) ;

— 10 % à la vingt-quatrième heure, à 0,01 % à la quatre-vingt-seizième heure (staphylocoque n° 13, fig. 15) ;

— 10 % à la vingt-quatrième heure, à 0,01 % à la soixante-douzième heure (staphylocoque n° 9, fig. 11) ;

— 1 % à la vingt-quatrième heure, à 0,01 % à la soixante-douzième heure (staphylocoques n° 11, fig. 13; n° 7, fig. 9) ;

— 1 % à la vingt-quatrième heure, à 0,01 % à la quarante-huitième heure (staphylocoque n° 6, fig. 8) ;

— 0,1 % à la vingt-quatrième heure, à 0,01 % à la quarante-huitième heure (staphylocoque n° 14).

3° 2 fois il fut trouvé une augmentation du nombre des survivants dans les numérations suivantes :

1 fois ce nombre passa définitivement de 100 % à davantage (staphylocoque n° 2) ;

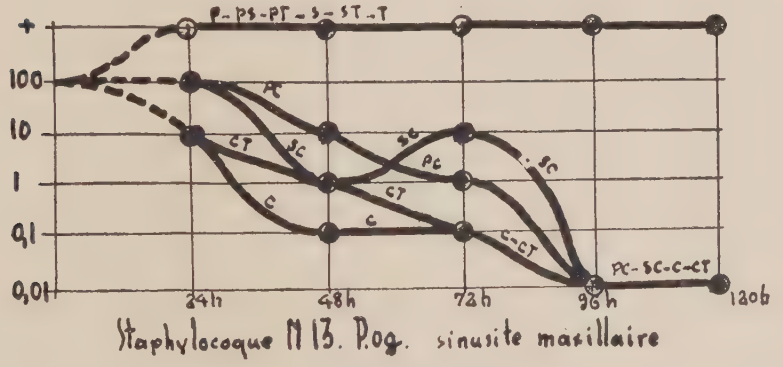

Fig. 15.

1 fois ce nombre présenta une oscillation à 0,1 % de survivants à la quarante-huitième heure, alors qu'il n'en fut numéré que 0,01 % à la quatre-vingt-seizième et à la soixante-douzième heure.

4° Donc, dans tous les cas où cette association fut bactéricide (10 % et moins de survivants en vingt-quatre heures), cette action se prolongea et s'accentua plus ou moins rapidement selon les cas pour aboutir à une action bactéricide totale.

Il n'y eut de prolifération secondaire que dans le cas où l'action de l'association fut simplement bactériostatique.

En résumé, 14 staphylocoques ont été soumis à un contact prolongé avec les antibiotiques et leurs associations.

31 fois ces germes ont été trouvés résistants à l'action des antibiotiques avant tout contact prolongé, selon le schéma ci-contre :

	P	S	C	T
Pénicilline	6	3	2	3
Streptomycine		5	2	3
Chloramphénicol ...			2	1
Terramycine				4

109 fois ces germes ont été trouvés sensibles à l'un ou aux deux *modes d'action de ces antibiotiques avant tout contact prolongé avec eux.*

6 fois il ne fut trouvé qu'une sensibilité à l'action bactériostatique; dans tous ces cas, cette action fut de courte durée et des résistances apparurent en vingt-quatre à soixante-douze heures;

	P	S	C	T
Pénicilline	1			
Streptomycine		3		1
Chloramphénicol ...				1
Terramycine				

103 fois il fut trouvé une sensibilité à l'action bactéricide.

Dans 46 cas il fut trouvé 0,01 % de survivants en moins de quarante-huit heures de contact, et ce chiffre ne fut pas modifié par la suite.

	P	S	C	T
Pénicilline	4	8	5	5
Streptomycine		2	5	5
Chloramphénicol ...			7	2
Terramycine				3

Dans 45 cas, l'action fut constamment progressivement bactéricide, aussi longtemps que dura l'observation, sans qu'ait jamais apparu de résistance, mais il fut toujours numéré plus de 0,01 % de survivants en quarante-huit heures.

	P	S	C	T
Pénicilline	1		7	5
Streptomycine			7	5
Chloramphénicol ...			5	10
Terramycine				5

12 germes, sensibles à une action bactéricide lente ou rapide des antibiotiques, devinrent résistants à cette action après un contact plus ou moins prolongé avec eux.

	P	S	C	T
Pénicilline	2	3		1
Streptomycine		4		
Chloramphénicol ...				
Terramycine				2

N. B. — Les différences que l'on peut remarquer entre les chiffres de l'exposé et ceux de la conclusion proviennent du fait que, dans cette dernière, les germes résistants à l'action bactériostatique d'une association, mais sensibles à l'action bactériostatique de l'un des antibiotiques de cette association, ont été classés avec les germes dont la résistance avait été acquise *in vitro*.

Il suffit de comparer ces différents tableaux pour constater que :

— Sur 8 staphylocoques sensibles à l'une des actions de la pénicilline, 3 sont devenus résistants très rapidement;

— Sur 9 staphylocoques sensibles à l'une des actions de la streptomycine, 7 sont devenus résistants à ces actions;

— Sur 12 staphylocoques sensibles à l'action bactéricide du chloramphénicol, tous le sont restés définitivement;

— Sur 10 staphylocoques sensibles à l'action bactéricide de la terramycine, 2 sont devenus résistants;

— L'association pénicilline - streptomycine, bactéricide 11 fois, a suscité 3 fois des résistances;

— Toutes les associations du chloramphénicol ont été définitivement bactéricides, de même celles de la terramycine (à part une exception) ;

— Les antibiotiques les plus rapidement actifs ont été la streptomycine puis la pénicilline;

— La terramycine a agi plus lentement que le chloramphénicol;

— Le chloramphénicol et la terramycine en association ont été lentement bactéricides (0,01 % en vingt-quatre heures et quarante-huit heures dans 30 % des cas seulement pour le chloramphénicol, dans 50 % des cas pour la terramycine;

— L'association chloramphénicol - terramycine a été la plus lentement bactéricide (0,01 % de survivants avant quarante-huit heures, dans 12 % seulement des cas).

III. — ACTION GLOBALE PROLONGÉE DES ANTIBIOTIQUES SUR LES ENTÉROCOQUES

A. — Pénicilline

Une prolifération secondaire des germes a été trouvée dans tous les cas où il fut numéré 10 % et 100 % de survivants après vingt-quatre heures d'action (entérocoques n^{os} 8 et 3).

Au contraire, il fut trouvé une disparition totale des germes dans tous les cas où il fut numéré 0,1 % de survivants après vingt-quatre heures d'action.

Dans tous les cas, le nombre de 0,01 % de survivants s'est maintenu par la suite.

B. — Streptomycine

1 fois le nombre des survivants à son action bactéricide passa de 100 % à 10 % puis à plus de 100 %, témoignant d'une résistance acquise avant la soixante-douzième heure (entérocoque n° 6, fig. 18) ; dans ce cas (germe insensible à l'action bactériostatique de la streptomycine), l'association de pénicilline à la streptomycine fut très synergique; par contre, l'association de chloramphénicol ou de terramycine à la streptomycine fut indifférente.

C. — Chloramphénicol

1 fois le nombre des survivants fut de 100 % puis de 10 % en soixante-douze heures, et à nouveau de 100 % en cent soixante-huit heures (entérocoque n° 4, fig. 16).

1 fois le nombre des survivants fut de 100 % puis de 10 % en quarante-huit heures, puis de 1 % en cent vingt heures (entérocoque n° 6, fig. 18).

2 fois il fut de 100 % en vingt-quatre heures, et plus élevé par la suite.

D. — Terramycine

1 fois il fut numéré 100 % de survivants en vingt-quatre heures, puis 10 % en soixante-douze heures, et plus de

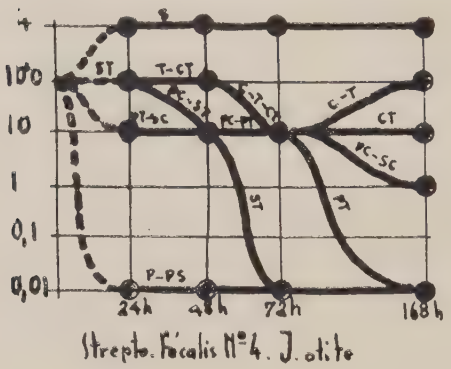

Fig. 16.

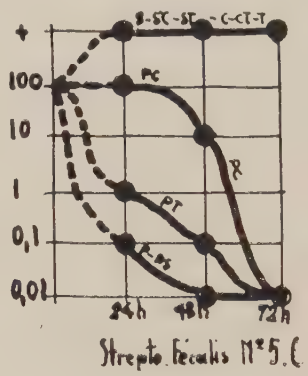

Fig. 17.

100 % en quatre-vingt-seize heures (entérocoque n° 4, fig. 16).

1 fois il fut numéré 10 % de survivants en vingt-quatre heures, puis 0,01 % en quarante-huit heures, puis 100 % en soixante-douze heures.

E. — Association pénicilline - streptomycine

1 fois il fut numéré 0,01 %, puis 10 %, puis 0,01 % de survivants.

2 fois il en fut numéré 0,1 % puis 0,01 % par la suite.

1 fois il en fut numéré 10 %, puis plus de 100 % par la suite.

F. — Association pénicilline - chloramphénicol

1 fois elle fut totalement bactéricide en vingt-quatre heures (0,1 % puis 0,01 %) (entérocoque n° 1).

1 fois elle fut totalement bactéricide en soixante-douze

heures (100 %, puis 10 %, puis 0,01 %) (entérocoque n° 5, fig. 17).

1 fois elle fut progressivement bactéricide en sept jours (100 %, puis 10 %, puis 1 %) (entérocoque n° 4, fig. 16).

1 fois elle fut progressivement bactéricide en cinq jours (100 %, puis 10 %, puis 0,01 %) (entérocoque n° 6, fig. 18).

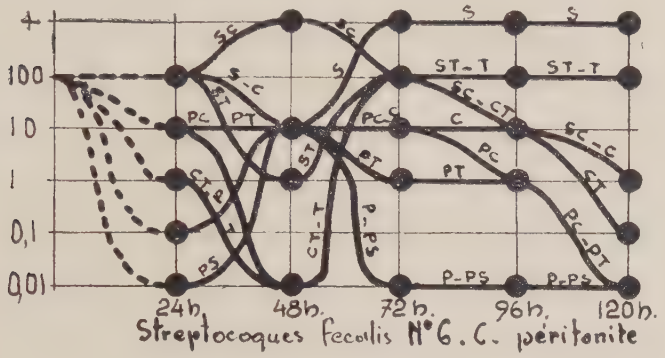

Fig. 18.

1 fois elle fut partiellement bactéricide avant l'apparition de germes résistants (100 %, puis 10 %, puis 100 % de survivants).

G. — Association pénicilline - terramycine

1 fois elle fut bactériostatique pendant trois jours seulement (100 % de survivants en vingt-quatre heures, puis davantage par la suite).

1 fois elle fut bactéricide puis suscita la prolifération de germes résistants en quarante-huit heures (10 % puis 100 %).

3 fois elle a été totalement bactéricide progressivement :

— En deux jours, 1 fois (0,1 % de survivants puis 0,01 %) (entérocoque n° 1) ;

— En trois jours, 1 fois (1 % de survivants, puis 0,1 %, puis 0,01 %) (entérocoque n° 5, fig. 17) ;

— En cinq jours, 1 fois (10 % de survivants, puis 1 %, puis 0,01 %) (entérocoque n° 6, fig. 18) ;

— En sept jours, 1 fois (100 % de survivants, puis 10 %, puis 0,01 %) (entérocoque n° 4, fig. 16).

H. — Association streptomycine - chloramphénicol

1 fois elle a été bactéricide progressivement (10 % en vingt-quatre heures, et 1 % en sept jours) (entérocoque n° 4, fig. 16).

1 fois elle a été bactéricide après une phase d'inactivité (100 % en vingt-quatre heures et davantage en quarante-huit heures, puis 100 %, 10 % et 1 % en cinq jours) (entérocoque n° 6, fig. 18).

I. — Association streptomycine - terramycine

1 fois elle a été bactériostatique pendant vingt-quatre heures (100 % de survivants), puis bactéricide en quarante-huit heures (1 %), puis inactive (entérocoque n° 6, fig. 18).

1 fois elle a été bactériostatique puis progressivement totalement bactéricide (100 %, puis 10 %, puis 0,01 %).

J. — Association chloramphénicol - terramycine

1 fois elle a été bactériostatique puis légèrement bactéricide (100 % puis 10 % du troisième au septième jour) (entérocoque n° 4, fig. 16).

1 fois elle a été bactéricide en quarante-huit heures (10 % puis 0,01 %) mais a suscité une résistance en soixante-douze heures (100 %), dont elle est venue progressivement à bout à la cent vingtième heure (10 % de survivants, puis 0,1 %) (entérocoque n° 6, fig. 18).

En résumé, 6 entérocoques ont été soumis à l'action d'un contact prolongé avec les antibiotiques et leurs associations *(cf.* note p. 105).

25 fois ces germes résistèrent d'emblée à toutes les actions de ces antibiotiques.

	P	S	C	T
Pénicilline				
Streptomycine		5	4	4
Chloramphénicol ...			4	4
Terramycine				4

35 fois ces germes ont été sensibles à l'une ou aux deux actions de ces antibiotiques :

2 fois ils n'ont été sensibles qu'à une action bactériostatique. Dans ces deux cas, cette action n'a pas duré, des germes résistants ayant apparu (ces deux cas ont concerné la pénicilline seule (1 fois) et l'association pénicilline - terramycine (1 fois).

33 fois ils ont été sensibles à une action bactéricide :

— Cette action fut définitive en moins de quarante-huit heures dans 8 cas :

	P	S	C	T
Pénicilline	3	3	1	1
Streptomycine				
Chloramphénicol ...				
Terramycine				

— Cette action fut lente mais progressive en soixante-douze heures et plus dans 16 cas :

	P	S	C	T
Pénicilline	1	2	4	3
Streptomycine			2	1
Chloramphénicol ...			1	2
Terramycine				

— Cette action fut provisoire 9 fois, des germes résistants ayant apparu au cours d'un contact prolongé :

	P.	S	C	T
Pénicilline	1	1	1	1
Streptomycine		1		1
Chloramphénicol ...			1	
Terramycine				2

En comparant ces différents tableaux, il apparaît que :

— La pénicilline a toujours été active (2 fois une résistance s'est manifestée à son contact) ;

— La streptomycine, la terramycine et le chloramphénicol (à une exception près) ont toujours été inactifs seuls, sinon d'emblée, du moins après un certain temps d'action;

— Des germes résistants ont apparu pour toutes les associations, sauf pour les associations chloramphénicol - streptomycine et chloramphénicol - terramycine.

IV. — ACTION GLOBALE PROLONGÉE DES ANTIBIOTIQUES SUR LES GERMES DU GENRE *ESCHERICHIA*

A. — Pénicilline

Elle détermina dans tous les cas 100 % de survivants et davantage, le premier jour et les suivants.

Dans tous les cas, les *Escherichia coli*, soumis à l'action associée de la pénicilline et de la streptomycine, devinrent résistants à cette action :

— Soit en moins de vingt-quatre heures (*E. coli* n^{os} 2, 4; *E. coli* n° 5, fig. 19; n° 12, fig. 25; n° 15, fig. 3; n° 17) ;

— Soit en moins de quarante-huit heures (*E. coli* n° 9, fig. 22; n° 10, fig. 23) ;

— Soit en moins de soixante-douze heures (*E. coli* n° 6, n° 11, fig. 24) ;

— Soit en moins de quatre-vingt-seize heures.

Ces comportements furent différents de ceux présentés par les *Escherichia coli* soumis à la seule action de la streptomycine pour les *Escherichia coli* n° 7, fig. 20; n° 9, fig. 22; n° 11, fig. 24; n° 12, fig. 25).

Ces mêmes *Escherichia coli,* altérés par la pénicilline et soumis à l'action du chloramphénicol associé à la pénicilline, présentèrent :

— Soit un comportement identique à celui des germes

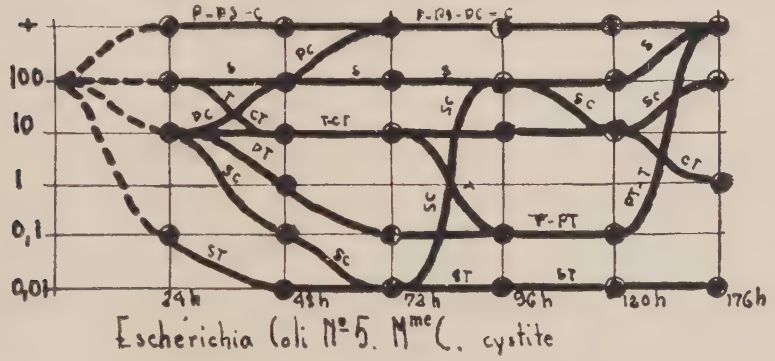

Fig. 19.

non soumis à l'action de la pénicilline (*Escherichia coli* n^{os} 2, 4; n° 5, fig. 19; n° 6; n° 9, fig. 22; n° 10, fig. 23; n° 11, fig. 24; n° 12, fig. 25; n° 15, fig. 3, p. 88).

— Soit un comportement différent, le chloramphénicol étant devenu progressivement actif (*Escherichia coli* n° 7, fig. 20), mais le comportement différent ne fut pas retrouvé sur l'*Escherichia coli* n° 7 *bis,* fig. 21).

Soumis à l'action associée de la terramycine et de la pénicilline, les *Escherichia coli* :

— Soit présentèrent les mêmes réactions que les *Escherichia coli* soumis à la seule action de la terramycine

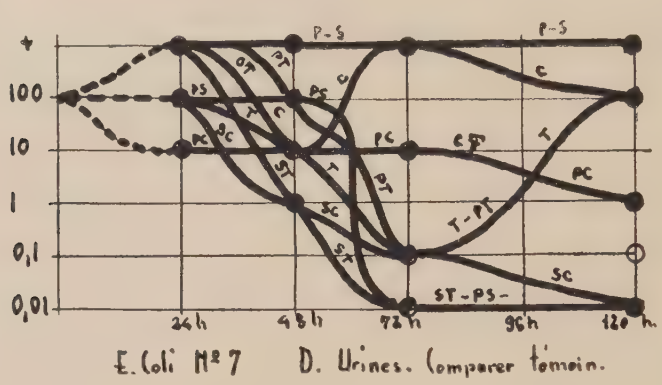

Fig. 20.

(*Escherichia coli* n^{os} 2, 4; n° 7, fig. 20; n° 9, fig. 22; n° 11, fig. 24) ;

— Soit furent moins sensibles à l'action bactéricide de la terramycine (*Escherichia coli* n° 6; n° 15, fig. 3, p. 88) ;

— Soit furent plus sensibles à l'action bactéricide de la terramycine (*Escherichia coli* n° 5, fig. 19; n° 10, fig. 23; n° 12, fig. 25).

La pénicilline en association ne modifia le comportement des *Escherichia coli* qu'avec la streptomycine, ayant provoqué :

1 fois une résistance précoce (*Escherichia coli* n° 12, fig. 25) ;

2 fois une sensibilité à l'action bactéricide de la streptomycine (*Escherichia coli* n° 7, fig. 20; n° 9, fig. 22) ;

1 fois une résistance plus précoce (*Escherichia coli* n° 11, fig. 24).

B. — Streptomycine

1° Dans tous les cas où il fut numéré 100 % ou davantage de survivants après vingt-quatre heures d'action, ce nombre se maintint par la suite.

Certains de ces germes furent l'objet d'une discordance entre une sensibilité nette à l'action bactériostatique et une sensibilité nulle à l'action bactéricide, après vingt-quatre heures de contact, que l'on expliqua par une résistance précocement acquise (germes souvent devenus atypiques dans la forme de leurs colonies sur gélose et la densité de celles-ci en bouillon).

Il s'agit des germes suivants, tous sensibles à une action bactériostatique de 3 à 8 $\mu g/cm^3$ de streptomycine :

a) L'*Escherichia coli* n° 5 (fig. 19), pour lequel il fut trouvé cinq jours consécutifs 100 % de survivants à l'action de la streptomycine.

L'association de pénicilline à la streptomycine sembla hâter l'apparition des germes résistants.

La streptomycine sembla sensibiliser les germes à l'action du chloramphénicol qui, seul, n'avait eu qu'une action bactériostatique limite sur le germe normal, mais eut sur le germe altéré par la streptomycine une action bactéricide.

Cette action fut, elle-même, tout à fait comparable dans sa progression à celle qui fut toujours trouvée au niveau des germes sensibles à l'action bactéricide du chloramphénicol seul (0,01 % en trois jours d'action). Mais, alors que jamais un germe soumis à l'action du chloramphénicol ne lui devint résistant, ce germe, modifié par l'action de la streptomycine, présenta une résistance à l'action du chloramphénicol, le nombre des survivants passant brusquement, le quatrième jour, de 0,01 à 100 %.

La streptomycine sembla également sensibiliser ce germe à l'action de la terramycine.

En effet, cette dernière, considérée seule, fut progressi-

vement bactéricide pendant cinq jours avant d'être l'objet d'une résistance; par contre, elle fut complètement et définitivement bactéricide en deux jours seulement en présence de streptomycine.

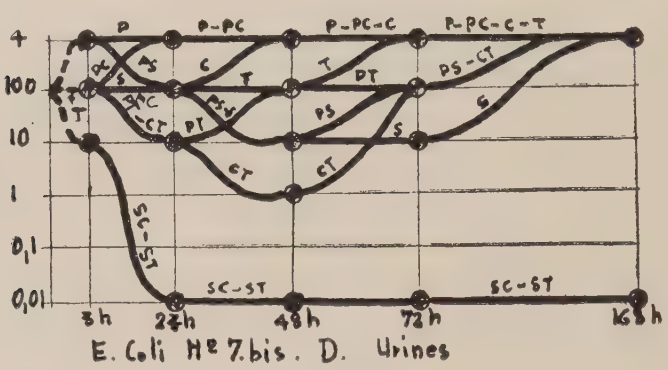

Fig. 21.

b) L'*Escherichia coli* n° 7 (fig. 20) et n° 7 *bis* (fig. 21). Ce germe devint résistant à la streptomycine : très rapidement (n° 7) ou tardivement (n° 7 *bis*).

Ce germe, altéré par la streptomycine et ainsi sensibilisé à l'action bactéricide des autres antibiotiques, présenta un minimum de survivants en deux jours (*Escherichia coli* n° 7 *bis*, 10 % de survivants) ou trois jours (*Escherichia coli* n° 7, 0,01 % de survivants), en présence de pénicilline. Mais il lui devient résistant par la suite. Par contre, le chloramphénicol et la terramycine (tous deux bactéricides seuls, mais non définitivement) furent très bactéricides et de façon définitive à l'égard des germes altérés par la streptomycine. Les différences trouvées entre les *Escherichia coli* n° 7 et n° 7 *bis* viennent de ce que, semble-t-il, la conservation trois mois *in vitro*, en dehors de toute action antibiotique, ait rendu au germe une sensibilité à l'action bactéricide de la streptomycine.

c) L'*Escherichia coli* n° 10 (fig. 23). Nous interpréterons ainsi les résultats des numérations des survivants aux

actions bactéricides des différents antibiotiques : la streptomycine seule fit subir aux germes une première transformation qui les rendit résistants à l'action bactéricide de la streptomycine. Ces germes, soumis à l'action des autres antibiotiques, y furent plus sensibles : la pénicilline (inactive sur le germe non soumis à l'action de la streptomycine) fut bactéricide vingt-quatre heures avant que n'apparaissent des germes résistants à son action. Donc, les germes soumis à l'action de l'association pénicilline - streptomycine subirent deux mutations simultanées ou, mieux, successives : l'action bactéricide de la pénicilline n'apparaissant que pour des germes déjà modifiés par un contact avec la streptomycine. La deuxième mutation n'eut lieu qu'après un contact de quarante-huit heures en moyenne avec la pénicilline.

Le chloramphénicol et la terramycine (le premier lentement bactéricide seul et la seconde inactive) furent tous deux actifs sur le germe résistant à la streptomycine (0,01 % de survivants en vingt-quatre heures, et définitivement).

d) L'*Escherichia coli* n° 15 (fig. 3, p. 88) ne révéla pas de discordance entre les deux méthodes d'étude de la sensibilité à l'action bactériostatique.

Ce germe, insensible à l'action bactéricide de la streptomycine, était, semble-t-il, un mutant - résistant précoce. Effectivement, soumis à l'action bactéricide du chloramphénicol (lui-même inactif seul), il fut très sensible à cette action en quatre jours.

Alors que la terramycine seule, elle-même très bactéricide, fut l'objet d'une résistance en cinq jours de traitement (0,01 % de survivants en trois jours, puis 0,1 % le cinquième et 100 % le sixième jour), l'association streptomycine - terramycine fut définitivement bactéricide en quatre jours.

Le fait qu'un germe est résistant à un antibiotique n'est

donc pas une contre-indication à l'emploi de cet antibiotique en association, bien au contraire.

2° 2 germes présentèrent une sensibilité à l'action bactéricide après quarante-huit heures de contact (10 % de survivants dans un cas et 0,01 % dans l'autre), puis devinrent résistants (plus de 100 % de survivants) par la suite (*Escherichia coli* n° 4 et *Escherichia coli* n° 11, fig. 24).

a) *Escherichia coli* n° 4. — Ce germe, soumis au contact de la streptomycine, devint résistant à son égard.

Le germe résistant à l'action de la streptomycine, soumis à l'action bactéricide du chloramphénicol associé à la streptomycine, y fut très sensible.

Le germe résistant à l'action de la streptomycine, soumis à l'action de la terramycine et de la streptomycine, y fut très sensible.

Le germe résistant à l'action de la streptomycine, soumis à l'action associée de la pénicilline et de la streptomycine, y fut sensible provisoirement.

b) *Escherichia coli* n° 11 (fig. 24). — Ce germe, soumis à l'action de la streptomycine, devint résistant à cette action en trois jours (100 % de survivants puis 0,01 %, puis 10 % et plus de 100 %). Cette résistance ne se manifesta pas lorsqu'on associa de la terramycine ou du chloramphénicol à la streptomycine. Par contre, elle fut plus précoce en présence de pénicilline associée à la streptomycine.

Il semble donc que les germes soumis à l'action de la streptomycine se comportèrent exactement vis-à-vis de chaque autre antibiotique associé comme s'ils n'avaient jamais eu de contact avec eux.

3° 1 germe, dont la sensibilité à l'action bactériostatique fut importante (2,5 $\mu g/cm^3$), présenta 100 % de survivants après vingt-quatre heures de contact, puis 10 % chaque jour pendant cent vingt heures. Cette constance de la densité des colonies en bouillon, qui fut souvent retrouvée pour des germes *mutants*, mais à des taux différents, nous fit

penser que ce germe était un *mutant résistant* également *(Escherichia coli* n° 6).

Ce germe, soumis à l'action associée de la pénicilline et de la streptomycine, présenta 10 %, puis 100 % de survivants le troisième jour; soumis à l'action associée de la streptomycine et du chloramphénicol, il présenta 10 % de survivants, puis 1 %, 0,1 %, 10 % et 1 %; soumis à l'action associée de la streptomycine et de la terramycine, il présenta 1 % de survivants, puis 0,01 % définitivement en quarante-huit heures.

Pour l'interprétation de ces résultats, il semble que la majorité des germes se sont comportés, vis-à-vis des anti-

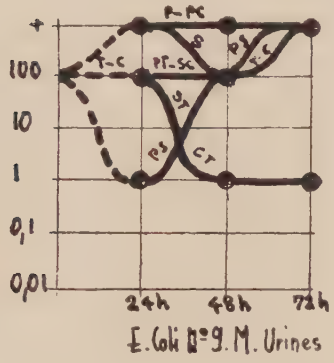

Fig. 22.

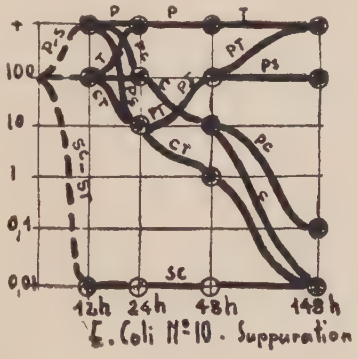

Fig. 23.

biotiques d'une association, tout d'abord comme s'ils n'avaient eu de contact qu'avec l'antibiotique le plus actif. Devenus résistants à cet antibiotique, ils ont ainsi acquis une nouvelle sensibilité à l'action de l'autre antibiotique.

4° 1 germe s'est montré définitivement sensible (en quarante-huit heures) à l'action bactéricide de la streptomycine (1 %, puis 0,01 % pendant neuf jours) : l'*Escherichia coli* n° 12 (fig. 25).

Cet *Escherichia coli* n° 12 a semblé vérifier ce qui vient d'être proposé pour l'*Escherichia coli* n° 6.

Soumis à l'action de la streptomycine seule, ce germe s'est montré très sensible à son action bactéricide (0,01 % de survivants en quarante-huit heures).

Soumis à l'action de l'association pénicilline - streptomycine, le germe présenta alors à l'égard de la streptomycine un comportement tout à fait nouveau. Il sembla subir une mutation (colonies très fines étudiées au Gram pendant neuf jours : bacilles Gram négatif, de dimensions et de formes très variables et atypiques. Soumis à l'action associée des autres antibiotiques et de la streptomycine, le germe fut d'abord sensible à l'action de la streptomycine. Le chloramphénicol et la terramycine n'eurent pas le temps d'intervenir et furent donc totalement inutiles.

5° Donc, sur 9 *Escherichia coli* sensibles à une action bactériostatique de 3 à 10 $\mu g/cm^3$ de streptomycine :

— 6 ont été trouvés résistants à cette action et à toute action bactéricide de la streptomycine après seulement vingt-quatre heures de contact en bouillon avec 10 $\mu g/cm^3$ de streptomycine;

— 2 ont été trouvés sensibles pendant quarante-huit heures aux deux actions, puis résistants en soixante-douze heures;

— 1 a été trouvé définitivement sensible à l'action bactéricide en quarante-huit heures.

Action de la streptomycine en association

La streptomycine eut une action différente vis-à-vis des *Escherichia coli* soumis à la pénicilline dans 4 cas seulement (*Escherichia coli* n°s 7, 9, 11 et 12, déjà étudiés).

L'action de la streptomycine ne fut pas modifiée par le chloramphénicol :

— Dans 2 cas de résistance primitive aux deux antibiotiques (*Escherichia coli* n° 2 et *Escherichia coli* n° 9, fig. 22).

— Dans 1 cas de grande sensibilité à l'action bactéricide de la streptomycine (*Escherichia coli* n° 12, fig. 25).

L'action de la streptomycine fut modifiée par le chloramphénicol :

— Dans 2 cas, où il empêcha définitivement la prolifération de germes résistants à l'action de la streptomycine lorsqu'ils apparurent au premier jour ou au troisième jour de son action (*Escherichia coli* n° 10, fig. 23; n° 11, fig. 24).

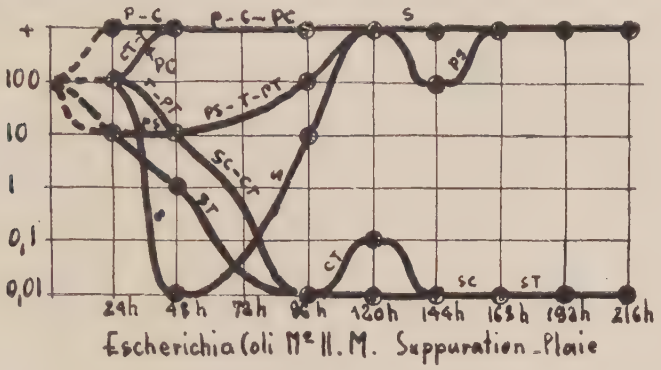

Fig. 24.

— Dans 3 cas, où le chloramphénicol ne devint actif que progressivement et définitivement contre les germes devenus résistants à l'action de la streptomycine *(Escherichia coli* n° 6, *Escherichia coli* n° 7, fig. 20; n° 15, fig. 3).

— Dans 1 cas, où le chloramphénicol inhiba dès leur apparition les germes résistants à la streptomycine, mais où ceux-ci finirent par devenir résistants à l'action du chloramphénicol le sixième jour de son action *(Escherichia coli* n° 4).

— Dans 1 cas, où le chloramphénicol ne vint à bout que progressivement des germes streptomycino-résistants, mais où apparut une résistance au chloramphénicol le quatrième jour de l'action de ce dernier *(Escherichia coli* n° 5, fig. 19).

L'action de la streptomycine fut modifiée par la terramycine, exactement parallèlement.

Mais la terramycine fut à sept reprises plus rapidement

bactéricide envers des germes streptomycino-résistants *(Escherichia coli* n° 5, fig. 19; *Escherichia coli* n° 6; *Escherichia coli* n° 7, fig. 20; n° 9, fig. 22; n° 12, fig. 25; n° 15, fig. 3; *Escherichia intermedium*, n° 2).

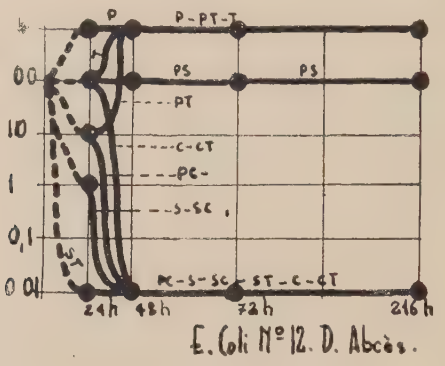

Fig. 25.

Elle fut 1 fois définitivement bactéricide envers un germe streptomycino-résistant *(Escherichia coli* n° 5, fig. 19) qui devint résistant à l'action de l'association streptomycine-chloramphénicol. Cette résistance ne fut pas retrouvée en présence de l'association streptomycine - terramycine pendant les neuf jours que dura l'observation.

C. — Chloramphénicol

1° 4 *Escherichia coli*, que l'étude sur gélose avait révélés sensibles à une action bactériostatique de 20 μg/cm^3 environ de chloramphénicol, ont présenté effectivement plus de 100 % de survivants à l'action bactéricide de 15 μg/cm^3 de cet antibiotique, et le chiffre se maintint par la suite.

2° Il fut trouvé 100 % de survivants après vingt-quatre heures de contact avec le chloramphénicol pour 5 autres germes. Dans tous les cas ce nombre fut dépassé par la suite, mais pour 3 de ces germes en deux-trois jours seulement (action bactériostatique durable).

3° 1 germe présenta, conformément à sa sensibilité à l'action bactériostatique (15 μg/cm^3), 100 % de survivants après douze heures puis vingt-quatre heures d'action, mais il se révéla être, en outre, sensible à l'action bactéricide de cet antibiotique, puisqu'il ne fut plus numéré que 10 % de survivants à la quarante-huitième heure du contact avec l'antibiotique, et 0,01 % le sixième jour *(Escherichia coli* n° 10, fig. 23).

4° 1 dernier *Escherichia coli,* encore plus sensible à l'action bactéricide du chloramphénicol, présenta 100 % de survivants après vingt-quatre heures de contact et 0,01 % à toutes les numérations suivantes *(Escherichia coli* n° 12, fig. 25).

5° Donc, pour 11 *Escherichia coli,* le chloramphénicol eut :

— Soit une action bactériostatique trop faible pour déterminer une bactériostase en bouillon;

— Soit une action bactériostatique d'une durée de vingt-quatre à soixante-douze heures;

— Soit une action bactériostatique à laquelle s'est surajoutée, en vingt-quatre heures, ou davantage, une action bactéricide nette. Jamais il n'y eut d'action bactéricide d'emblée très importante; il ne fut même jamais trouvé, pour les *Escherichia coli,* qu'une action simplement bactériostatique après vingt-quatre heures de contact. L'action bactéricide n'apparaissant que par la suite et pour 2 germes seulement, sans susciter de résistance.

Action du chloramphénicol en association

En présence de pénicilline, le chloramphénicol eut pour ainsi dire toujours une action identique à celle qu'il eut seul,

Vis-à-vis des germes altérés par la streptomycine, le chloramphénicol, nous l'avons vu, se comporta de deux façons différentes :

— Soit en empêchant la prolifération des germes streptomycino-résistants dès leur apparition (action bactériostatique contre les germes streptomycino-résistants) ;

— Soit en n'empêchant cette *prolifération* qu'après un certain temps de contact (action bactéricide contre les germes streptomycino-résistants n'apparaissant que tardivement).

Vis-à-vis des germes sensibles à l'action de la terramycine, le chloramphénicol, à six reprises, prolongea et accentua cette action. En effet, il empêcha l'apparition de germes résistants à la terramycine, aussi longtemps que dura l'étude dans 5 cas *(Escherichia coli* n° 5, fig. 19; *Escherichia coli* n° 6; *Escherichia coli* n° 7, fig. 20; n° 11, fig. 24; n° 15, fig. 3). Il retarda une fois la prolifération des germes résistant à l'action de la terramycine, de trois jours seulement *(Escherichia intermedium,* n° 2).

Vis-à-vis des germes sensibles aux actions de la terramycine, l'association chloramphénicol - terramycine fut également extrêmement synergique, empêchant l'apparition de germes résistants aux deux antibiotiques et étant constamment progressivement bactéricide sans qu'ait jamais apparu une résistance *(Escherichia coli* n° 4; *Escherichia coli* n° 8; *Escherichia coli* n° 9, fig. 22; n° 10, fig. 23; n° 12, fig. 25).

Donc, contrairement aux règles proposées par Jawetz et Gunnison, nous voyons que, pour les *Escherichia coli,* l'association chloramphénicol - terramycine fut extrêmement bactéricide et synergique en quelques jours d'action puisqu'il fut toujours trouvé, en prolongeant cette action de cinq à six jours sur la totalité des germes isolés de malades traités en clinique, une baisse croissante du nombre des survivants.

Un seul germe fit exception, et encore fut-ce pour confirmer la règle : ce fut le seul germe qui n'était pas un *Escherichia coli,* mais un *Escherichia intermedium,* le seul de son espèce étudié là pour simplifier et qui devint résistant à l'association chloramphénicol - terramycine.

D. — Terramycine

1° Lorsqu'il fut trouvé plus de 100 % de survivants le premier jour, les numérations ultérieures ne furent jamais modifiées.

2° Lorsqu'il fut numéré 100 % de survivants le premier jour :

— 4 fois ce chiffre se maintint un, deux ou trois jours avant d'être dépassé définitivement;

— 3 fois cette action bactériostatique du premier jour fut suivie d'une action bactéricide, le taux minimum des survivants (0,1 %) étant atteint en deux jours *(Escherichia coli* n° 6), quatre jours *(Escherichia coli* n° 7, fig. 20) ou cinq jours *(Escherichia coli* n° 5, fig. 19).

Mais dans tous les cas, les numérations ultérieures révélèrent aussitôt après une très active prolifération des germes :

— 1 fois il fut numéré 100 % de survivants après vingt-quatre heures; 10 % de survivants après quarante-huit heures; 100 % puis davantage par la suite.

3° 1 fois il fut numéré 10 % de survivants en vingt-quatre heures, puis plus de 100 % en quarante-huit heures.

4° 1 fois il fut numéré 10 % de survivants en vingt-quatre heures, 1 % de survivants en quarante-huit heures, 0,01 % de survivants à la soixante-douzième et quatre-vingt-seizième heures, 0,1 % puis 100 % à la cent vingtième et cent quarante-quatrième heures *(cf. Escherichia coli* n° 15, fig. 3, p. 88);

5° Donc, l'action bactériostatique s'est maintenue un à trois jours dans 4 cas.

A cette action bactériostatique s'est surajoutée 6 fois une action bactéricide. Dans aucun de ces cas cette action bactéricide ne fut définitive.

Action de la terramycine en association

a) Action sur des germes pénicillino-résistants :

Ces germes, soumis à l'action bactéricide de la terramycine associée à la pénicilline, se montrèrent :

— 4 fois légèrement moins rapidement sensibles à l'action de la terramycine qu'en l'absence de pénicilline *(Escherichia intermedium* n° 2 et *Escherichia coli* n° 4, n° 6 et n° 7, fig. 20) ;

— 1 fois plus rapidement résistants à l'action de la terramycine (*Escherichia coli* n° 15, fig. 3, p. 88) ;

— 4 fois plus longuement sensibles à l'action de la terramycine *(Escherichia coli* n°s 6, 8; *Escherichia coli* n° 10, fig. 23; n° 12, fig. 25).

b) Action sur des germes streptomycino-résistants :

Ici il semble que l'on puisse distinguer :

— Des germes streptomycino-résistants ayant apparu le premier jour et que le chloramphénicol détruisit aussitôt *(Escherichia coli* n° 4; *Escherichia coli* n° 10, fig. 23) ;

— Des germes streptomycino-résistants ayant apparu le premier jour mais que le chloramphénicol ne détruisit qu'après quelques jours d'action *(Escherichia coli* n° 5, fig. 19; *Escherichia coli* n° 6; *Escherichia coli* n° 7, fig. 20; n° 9, fig. 22; n° 15, fig. 3, p. 88) ;

— Des germes streptomycino-résistants tardifs que le chloramphénicol détruisit aussitôt *(Escherichia coli* n° 11, fig. 24).

c) Action sur les germes chloramphénico-résistants :

Dans tous les cas, sans aucune exception, les *Escheri-*

chia coli se sont révélés sensibles à une action bactéricide progressive et définitive de l'association chloramphénicol - terramycine, même dans les cas où un seul des deux antibiotiques n'eut, seul, qu'une action bactériostatique très faible.

E. — Association pénicilline - streptomycine

1° 4 fois, 1 germe très sensible à l'action bactériostatique de la streptomycine se montra insensible à l'action bactéricide de cette association après vingt-quatre heures de contact, des colonies très fines ayant apparu dans le bouillon. Les caractères macroscopiques et microscopiques de ces germes nous ont fait penser qu'il s'agissait, dans les 4 cas, de germes *mutants résistants* apparus précocement dans le bouillon au contact de l'association (*Escherichia coli* n° 5, fig. 19; n° 10, fig. 23; n° 12, fig. 25; n° 15, fig. 3).

2° 5 *Escherichia coli*, dont la sensibilité à l'action bactériostatique de la streptomycine était importante (2 à 10 $\mu g/cm^3$), se révélèrent sensibles à une action bactéricide de son association à la pénicilline pendant un à trois jours. Parfois, cette sensibilité à l'action bactéricide ne se manifesta qu'après un ou deux jours de sensibilité à la seule action bactériostatique. Mais, dans tous les cas, des germes résistants apparurent par la suite définitivement et il fut toujours numéré plus de 100 % de survivants après quatre jours d'action de l'association.

En résumé, dans la totalité des cas, l'association pénicilline-streptomycine fut l'objet d'une action antagoniste sur les *Escherichia coli;* 50 % de ces germes, en effet, devinrent résistants à cette association dans les premières heures du contact. La totalité des autres devinrent résistants avant le quatrième jour du contact (*Escherichia coli* n°s 4, 6; n° 7, fig. 20; n° 9, fig. 22; n° 11, fig. 24), après une phase de sensibilité à une action bactéricide de courte durée.

F. — Association pénicilline-chloramphénicol

5 fois une action bactériostatique ne dura que vingt-quatre heures (*Escherichia coli* n°s 2, 6, 8; n° 11, fig. 24; n° 15, fig. 3, p. 88);

2 fois une action bactéricide (10 % de survivants et 1 %) dura un jour au plus avant que n'apparaissent des germes résistants (*Escherichia coli* n° 4; n° 5, fig. 19);

2 fois une action bactéricide fut progressive (0,1 % et 1 % de survivants en cinq à six jours);

1 fois une action bactéricide fut définitive (10 % en vingt-quatre heures; 0,01 % en quarante-huit heures et pendant neuf jours).

Donc, cette association :

— Ne fut définitivement bactéricide qu'une seule fois;

— Ne détermina jamais le premier jour moins de 10 % de survivants;

— Suscita l'apparition de germes résistants deux fois.

G. — Association pénicilline-terramycine

Son action a toujours été exactement superposable à celle de la terramycine seule; la présence de la pénicilline n'empêcha jamais l'apparition des germes résistants dans les six cas où ils se sont manifestés avec la terramycine seule.

H. — Association streptomycine-chloramphénicol

1° Dans 2 cas, les résultats de la numération du premier jour ont été retrouvés par la suite : il s'agissait des *Escherichia coli* n° 10 (fig. 23) et n° 16 pour lesquels il fut numéré 0,01 % de survivants.

2° Le nombre des survivants se modifia après le premier jour :

a) Dans le sens d'une action bactéricide pour les *Esche-*

richia coli n° 5, fig. 19; n° 7, fig. 20; n° 11, fig. 24; n° 12, fig. 25; n° 15, fig. 3. Pour ces germes, il fut numéré 0,01 % de survivants en deux à cinq jours;

b) Dans le sens d'une résistance à l'action bactéricide pour les *Escherichia coli* n° 4; n° 5, fig. 19; n° 6;

c) Dans le sens d'une résistance à l'action bactériostatique pour les *Escherichia coli* n°s 2, 8; n° 9, fig. 22; n° 17.

I. — Association streptomycine-terramycine

Il fut trouvé une fois une résistance définitive (*Escherichia coli* n° 13);

Pour 3 *Escherichia coli*, il fut trouvé une sensibilité définitive à l'action bactéricide, totale dès le premier jour (*Escherichia coli* n° 10, fig. 23; n° 12, fig. 25; n° 16);

Pour 5 *Escherichia coli*, il fut trouvé une action progressivement bactéricide de l'association en deux à quatre jours (*Escherichia coli* n° 5, fig. 19; n° 6; n° 7, fig. 20; n° 11, fig. 24; n° 15, fig. 3);

Pour 1 *Escherichia coli*, cette action progressive ne fut suivie que trois jours et n'était pas encore totale le troisième jour (*Escherichia coli* n° 9, fig. 22);

Pour 4 *Escherichia coli*, une résistance se manifesta envers l'action bactéricide de l'association après quelques jours de contact (*Escherichia coli* n°s 2, 4, 8, 17).

J. — Association chloramphénicol-terramycine

Pour 1 germe, il fut trouvé une résistance définitive aux deux actions de l'association (*Escherichia coli* n° 13);

Pour 1 germe, il fut trouvé une sensibilité totale et définitive à l'action bactéricide en un jour (*Escherichia coli* n° 12, fig. 25);

Une résistance apparut à l'action bactéricide en soixante-douze heures pour l'*Escherichia coli* n° 2;

Une résistance apparut à l'action bactériostatique en vingt-quatre heures pour l'*Escherichia coli* n° 17;

Pour 6 germes on put remarquer une action progressive très lente mais constante, observée pendant trois à neuf jours au bout desquels on numérait toujours un certain nombre de survivants (*Escherichia coli* n° 5, fig. 19; *Escherichia coli* n° 6; *Escherichia coli* n° 7, fig. 20; *Escherichia coli* n° 8; *Escherichia coli* n° 9, fig. 22; n° 15, fig. 3);

Pour 4 germes cette action bactéricide fut également progressive, mais, de plus, définitive en trois à huit jours (*Escherichia coli* n° 4; *Escherichia coli* n° 10, fig. 23; n° 11, fig. 24; *Escherichia coli* n° 16).

K. — Conclusions

14 *Escherichia coli,* soumis à l'action globale prolongée des antibiotiques et de leurs associations ont été trouvés :

38 fois résistants d'emblée à toute action des antibiotiques (cf. note p. 105).

	P	S	C	T
Pénicilline	12	3	2	5
Streptomycine		3		1
Chloramphénicol ...			3	2
Terramycine				7

102 fois sensibles à une ou aux deux actions des antibiotiques.

29 fois cette sensibilité concerna l'action bactériostatique.

4 fois cette action fut définitive, mais il s'agissait sans doute de germes mutants résistants et non de germes sensibles.

	P	S	C	T
Pénicilline		3		
Streptomycine		1		
Chloramphénicol ...				
Terramycine				

25 fois cette sensibilité fut provisoire, une résistance ayant apparu en quelques jours de contact avec les antibiotiques.

	P	S	C	T
Pénicilline	2	2	4	
Streptomycine		7	3	1
Chloramphénicol ...			5	
Terramycine				1

73 fois cette sensibilité concerna l'action bactéricide.

14 fois cette action fut définitive en moins de quarante-huit heures (0,01 % de survivants).

	P	S	C	T
Pénicilline		1	1	
Streptomycine		1	3	5
Chloramphénicol ...			1	2
Terramycine				

24 fois cette action fut lente, mais constamment progressive (0,01 % en trois à huit jours, ou plus, de contact).

	P	S	C	T
Pénicilline			2	2
Streptomycine			4	4
Chloramphénicol ...			3	9
Terramycine				

35 fois cette action fut provisoire, des germes résistants ayant apparu après un certain temps de contact avec les antibiotiques.

	P	S	C	T
Pénicilline		5	5	7
Streptomycine		2	4	3
Chloramphénicol			2	1
Terramycine				6

Le rapprochement de ces tableaux fait apparaître que, chaque fois qu'un antibiotique isolé fut actif, il perdit cette action après un certain temps de contact avec les germes. Seul le chloramphénicol fit exception, étant définitivement actif (mais le plus souvent très lentement) dans 44 % des cas d'action bactéricide initiale.

L'association streptomycine - chloramphénicol eut, dans 100 % des cas, une action avant tout contact.

L'association chloramphénicol -terramycine fut trouvée, dans 92 % des cas d'action bactéricide initiale, progressivement bactéricide, sans qu'apparaissent jamais des germes résistants à son contact.

L'action bactéricide de l'association streptomycine - terramycine fut plus rapide dans l'ensemble, mais dans 25 % des cas une résistance apparut à son contact.

V. — ACTION GLOBALE PROLONGÉE DES ANTIBIOTIQUES SUR LES GERMES SUIVANTS : 2 *AEROBACTER AEROGENES*, 2 *KLEBSIELLA*, 2 *PARACOLOBACTRUM COLIFORMES*, 2 *SALMONELLA TYPHI*, 1 *SHIGELLA ALCALESCENS* ET 4 *ACHROMOBACTER*.

A. — Action de la pénicilline seule

Les résultats du premier jour furent retrouvés par la suite dans tous les cas où la pénicilline n'eut aucune action bactéricide (plus de 100 % de survivants après vingt-quatre heures de contact).

Ces résultats ne furent modifiés qu'une seule fois par la suite, dans un cas d'action bactériostatique simple n'ayant pas excédé vingt-quatre heures.

B. — Action de la streptomycine seule

Les résultats du premier jour ne furent pas modifiés par la suite dans :

— 6 cas de germes insensibles autant à l'action bactériostatique qu'à l'action bactéricide de la streptomycine;

— 2 cas de grande action bactéricide (0,01 % de survivants après vingt-quatre heures) ;

— 3 cas où il fut trouvé plus de 100 % de survivants après vingt-quatre heures de contact avec l'antibiotique. Mais dans ces 3 cas on aurait dû trouver une action bactériostatique, ces germes étant sensibles à l'action bactériostatique d'un taux de 2 à 10 $\mu g/cm^3$ de streptomycine.

1° *Aerobacter aerogenes* n° 1 (fig. 26). — L'association

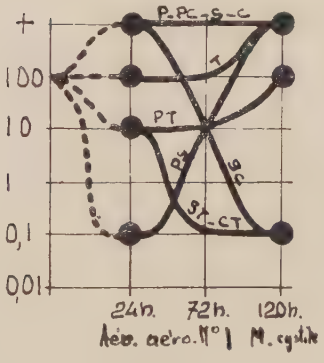

Fig. 26.

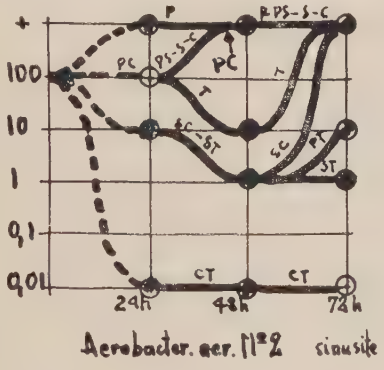

Fig. 27.

de la pénicilline (inactive seule) avec la streptomycine retarda l'apparition de germes résistants à la streptomycine, mais de façon non définitive. Le chloramphénicol, inactif

seul, allié à la streptomycine, empêcha l'apparition de germes résistants à la streptomycine. Il en fut de même pour une association avec la terramycine, également inactive seule. Tout se passa comme si la streptomycine avait sensibilisé le germe à l'action du chloramphénicol et de la terramycine.

2° *Shigella alcalescens* (fig. 35). — Il se montra également un désaccord important entre une sensibilité à l'action bactériostatique de 2 $\mu g/cm^3$ de streptomycine et une résistance à l'action globale de cette streptomycine en bouillon (plus de 100 % de survivants après vingt-quatre heures d'action). Mais pour ce germe, des numérations effectuées toutes les cinq heures après le début du contact avec l'antibiotique révélèrent que ce dernier avait une action bactéricide précoce (0,1 % de survivants après cinq heures de contact), et que des germes résistants avaient rapidement proliféré (100 % de survivants après dix heures de contact et davantage après quinze heures).

Ces germes résistants ne furent point retrouvés lorsqu'on associa le chloramphénicol ou la terramycine à la streptomycine. Par contre, la pénicilline fut sans action sur eux.

3° *Salmonella typhi* n° 1 (fig. 33) révéla également une discordance, le germe n'ayant pas été inhibé en bouillon après un contact de vingt-quatre heures avec 10 $\mu g/cm^3$ de streptomycine malgré une sensibilité importante à l'action bactériostatique (2 $\mu g/cm^3$ et plus de 100 % de survivants après vingt-quatre heures de contact). Pour ce germe, l'association avec la pénicilline empêcha, mais pour soixante-douze heures seulement, l'apparition de germes résistants à la streptomycine. Le chloramphénicol fut plus actif contre ces germes, comme si la streptomycine les avait sensibilisés à son action. Par contre, la terramycine, qui sembla pendant vingt-quatre heures devoir également être plus bactéricide contre ces germes sensibilisés à son action par la streptomycine, ne put pas venir à bout de la prolifé-

ration secondaire (pour l'association streptomycine - terramycine : 10 % de survivants en vingt-quatre heures, et plus de 100 % en quarante-huit heures).

Les résultats du premier jour furent modifiés dans 2 cas d'action bactériostatique seule de la streptomycine (3 et

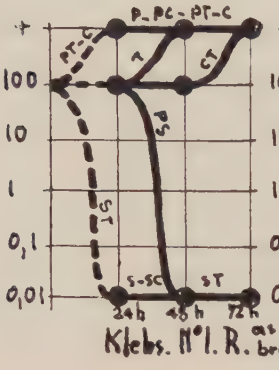

Fig. 28.

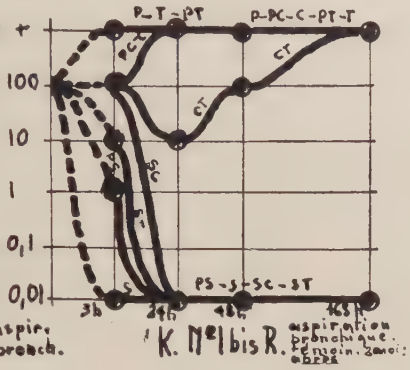

Fig. 29.

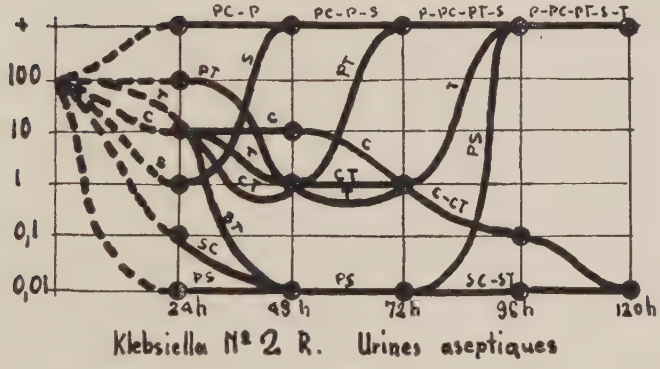

Fig. 30.

5 μg/cm^3 et 100 % de survivants dans les 2 cas en vingt-quatre heures seulement). Pour ces deux germes, on aurait pu s'attendre à une action bactéricide de l'antibiotique, puisqu'ils étaient soumis en bouillon à un taux d'antibiotique deux et trois fois supérieur au taux de leur sensibilité

à l'action bactériostatique. Dans les deux cas, l'association de chloramphénicol et de terramycine à la streptomycine fut nettement bactéricide (*Aerobacter aerogenes* n° 2, fig. 27, et *Salmonella typhi* n° 2, fig. 34).

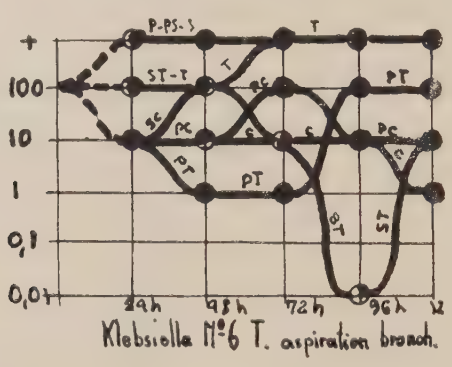

Fig. 31.

En résumé, pour 3 germes, il fut trouvé une résistance précocement acquise à l'égard de l'action bactériostatique de la streptomycine. Dans ces trois cas, les germes résistants à la streptomycine furent très sensibles à l'action bactéricide de la terramycine; soumis à l'action bactéricide de la pénicilline, ces germes résistants furent plus ou moins limités dans leur prolifération, mais jamais définitivement.

C. — Action du chloramphénicol

Les résultats du premier jour ne furent pas modifiés :

a) Dans 10 cas de résistance primitive à toute action du chloramphénicol seul;

b) Dans 1 cas de grande sensibilité à l'action bactéricide du chloramphénicol (0,01 % de survivants après vingt-quatre heures de contact). Il s'agissait du *Shigella alcalescens* (fig. 35) pour lequel toutes les associations se révélèrent indifférentes, sauf celle de la pénicilline fortement antagoniste (chloramphénicol : 0,01 % de survivants après

vingt-quatre heures, et pénicilline -chloramphénicol : 100 % de survivants après vingt-quatre heures et davantage par la suite).

Les résultats de la numération du premier jour furent modifiés par la suite :

— Dans 1 cas de simple sensibilité à l'action bactériostatique dont la durée n'excéda pas vingt-quatre heures;

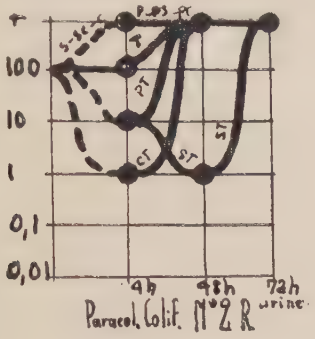

Fig. 32.

— Pour 1 germe sensible pendant vingt-quatre heures à l'action bactéricide. Pour ce germe *(Salmonella typhi* n° 1, fig. 33), il fut numéré 100 % de survivants le premier jour, 1 % le deuxième jour et 0,01 % le quatrième. Toutes les associations présentèrent des nombres de survivants parallèles.

D. — Action de la terramycine

Les résultats de la numération du premier jour furent retrouvés par la suite pour 2 germes seulement, insensibles aux deux modes d'action de la terramycine.

Les résultats furent modifiés par la suite :

a) Dans 8 cas, où il fut trouvé une action bactériostatique simple ayant duré un jour pour 5 germes, deux jours pour 2 germes, trois jours pour 1 germe. Dans 5 de ces cas, l'action bactéricide des associations de la terramycine se

montra indifférente dans le temps. Des oscillations d'antagonisme ou de synergie se sont produites, mais toujours de façon éphémère. Une synergie solide fut trouvée entre la terramycine et le chloramphénicol pour 2 germes *(Salmo-*

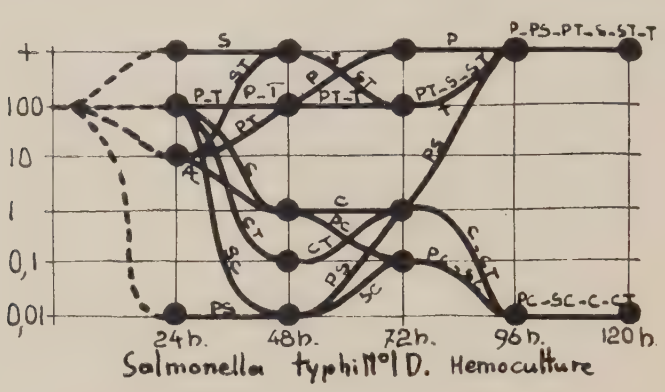

Fig. 33.

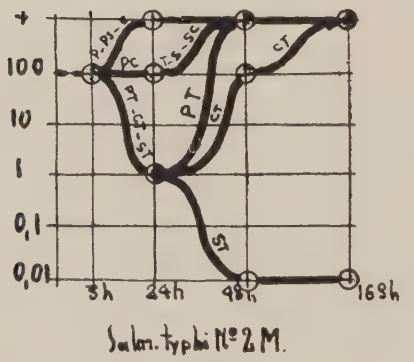

Fig. 34.

nella typhi n° 2, fig. 34, et *Paracolon* n° 1), et entre la terramycine et la streptomycine pour 2 autres germes.

b) Pour 3 germes, pour lesquels il fut trouvé une action bactéricide définitive de la terramycine dans 1 cas *(Achromobacter* n° 1), une action suivie pendant quarante-huit heures seulement pour l'*Achromobacter* n° 3 (fig. 36), et une action non définitive pour l'*Aerobacter aerogenes* n° 2,

(fig. 27), sensible à une action bactéricide après quarante-huit heures de contact, mais pour lequel il fut numéré plus de 100 % de survivants après soixante-douze heures. Le chloramphénicol inhiba définitivement la prolifération secondaire, tandis que les associations avec la streptomycine ou la pénicilline ne semblèrent que retarder l'apparition de ces germes. Dans les 2 cas cités plus haut, les associations furent indifférentes.

E. — Action de l'association pénicilline - streptomycine

9 germes furent, dès le premier jour du contact, trouvés définitivement résistants à cette association.

2 autres furent, dès le premier jour du contact, définitivement sensibles à l'action bactéricide de cette association (*Klebsiella* n° 1 *bis*, fig. 29, et *Achromobacter* n° 3, fig. 36).

2 autres, enfin, furent sensibles à l'action bactéricide de cette association puis acquirent une résistance à son égard (*Aerobacter aerogenes* n° 1, fig. 26, et *Salmonella typhi*, n° 1, fig. 33).

F. — Action de l'association pénicilline-chloramphénicol

6 germes furent résistants dès le premier jour aux actions de cette association.

4 germes devinrent résistants à son action bactériostatique après en avoir subi l'effet pendant un à deux jours (*Aerobacter* n° 2, fig. 27; *Klebsiella* n° 3; *Salmonella typhi* n° 2, fig. 34; *Achromobacter* n° 3, fig. 36).

1 germe devint résistant à l'action bactéricide de cette association après quinze heures de contact avec elle (pendant ces quinze heures, il fut trois fois trouvé une action bactéricide importante) (*Shigella alcalescens*, fig. 35).

1 germe devint progressivement et définitivement sensible à l'action bactéricide de cette association en quatre jours de contact (*Salmonella typhi* n° 1, fig. 33).

1 germe, enfin, présenta 10 % de survivants pendant les cinq jours que dura son contact avec l'association, comme s'il avait acquis une résistance uniquement à l'égard de

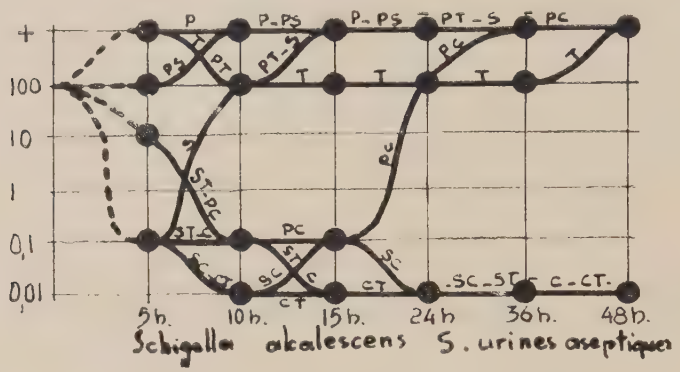

Fig. 35.

l'action bactéricide de l'association, restant sensible à son action bactériostatique *(Klebsiella* n° 6, fig. 31).

G. — Action de l'association pénicilline-terramycine

Elle fut définitivement inefficace pour 5 germes *(Klebsiella* n° 3; *Paracolon* n° 1; *Shigella alcalescens*, fig. 35; *Achromobacter* n° 2; *Achromobacter* n° 4, fig. 37).

Elle fut progressivement bactéricide pour l'*Achromobacter* n° 1.

Elle fut bactériostatique une fois, mais pendant vingt-quatre heures seulement, le germe devenant résistant à cette action pour l'*Achromobacter* n° 3, fig. 36).

Elle fut bactéricide pour 6 germes, mais tous finirent par acquérir une résistance à cette action en vingt-quatre à soixante-douze heures *(Salmonella typhi* n° 1, fig. 33; n° 2, fig. 34; *Aerobacter aerogenes* n° 1, fig. 26; n° 2, fig. 27; *Paracolon* n° 2, fig. 30; *Klebsiella* n° 6, fig. 31).

H. — Action de l'association streptomycine-chloramphénicol

Elle fut définitivement sans effet sur 5 germes.

Elle fut définitivement bactéricide dès vingt-quatre heures d'action sur 3 germes.

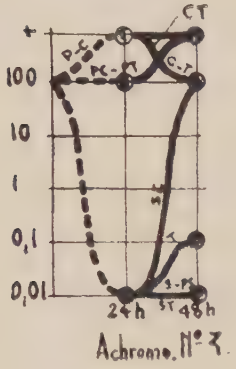

Fig. 36.

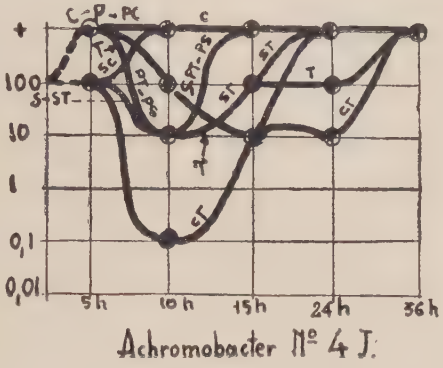

Fig. 37.

Elle fut définitivement bactériostatique sur un germe (*Salmonella typhi* n° 2, fig. 34).

Elle fut progressivement bactéricide sur 2 germes (*Aerobacter aerogenes* n° 1, fig. 26, et *Salmonella typhi* n° 1, fig. 33).

2 germes devinrent résistants à l'action bactéricide (*Aerobacter aerogenes* n° 2, fig. 27, et *Achromobacter* n° 3, fig. 36).

I. — Action de l'association streptomycine - terramycine

Cette association fut définitivement sans effet pour 2 germes.

Elle fut bactéricide provisoirement sur 5 germes, une résistance ayant apparu par la suite (*Klebsiella* n° 6, fig. 31; *Paracolon* n° 2, fig. 32; *Salmonella typhi* n° 1, fig. 33; *Achromobacter* n° 1 et *Achromobacter* n° 4, fig. 37).

Elle fut progressivement bactéricide pour 6 germes

(*Aerobacter aerogenes* n° 1, fig. 26; n° 2, fig. 27; *Klebsiella* n° 3; *Salmonella typhi* n° 2, fig. 34; *Shigella alcalescens*, fig. 35; *Achromobacter* n° 3, fig. 36).

J. — Action de l'association chloramphénicol - terramycine

Cette association fut :

Définitivement sans effet sur 2 germes (*Achromobacter* n° 2 et *Achromobacter* n° 3, fig. 36) ;

Définitivement bactériostatique sur 1 germe (*Klebsiella* n° 6, fig. 31) ;

Provisoirement bactériostatique sur 1 germe (*Klebsiella* n° 3) ;

Provisoirement bactéricide sur 3 germes (*Paracolon* n° 2, fig. 32; *Salmonella typhi* n° 2, fig. 34, et *Achromobacter* n° 4, fig. 37) ;

Progressivement bactéricide sur 5 germes (*Aerobacter aerogenes* n° 1, fig. 26; *Paracolon* n° 1; *Shigella alcalescens*, fig. 35; *Salmonella typhi* n° 1, fig. 33; *Achromobacter* n° 1).

En résumé, 13 germes (2 *Aerobacter aerogenes*, 2 *Klebsiella*, 2 *Paracoli coliformes*, 2 *Salmonella typhi*, 1 *Shigella alcalescens* et 4 *Achromobacter*) soumis à l'action globale prolongée des antibiotiques et de leurs associations ont été trouvés (*cf.* note p. 105) :

50 fois résistants d'emblée à toute action des antibiotiques.

	P	S	C	T
Pénicilline	12	5	7	4
Streptomycine		6	4	2
Chloramphénicol ...			7	2
Terramycine				1

80 fois sensibles à l'une ou aux deux actions des antibiotiques.

28 fois cette sensibilité concerna l'action bactériostatique.

4 fois cette action bactériostatique fut définitive.

	P	S	C	T
Pénicilline			1	
Streptomycine			1	
Chloramphénicol ...			1	1
Terramycine				

24 fois une résistance apparut à cette action bactériostatique prolongée en quelques jours.

	P	S	C	T
Pénicilline	1	3	3	1
Streptomycine		3	2	
Chloramphénicol ...			3	1
Terramycine				7

52 fois cette sensibilité concerna l'action bactéricide.

13 fois cette action fut rapide (0,01 % de survivants en moins de vingt-quatre heures et définitivement par la suite).

	P	S	C	T
Pénicilline		2		
Streptomycine		2	2	4
Chloramphénicol ...			1	2
Terramycine				

13 fois cette action fut plus lente mais toujours progressive, totalement bactéricide en trois à neuf jours de contact.

	P	S	C	T
Pénicilline			1	1
Streptomycine			2	3
Chloramphénicol ...			1	4
Terramycine				1

26 fois cette action ne fut pas définitive, les germes étant devenus résistants après plusieurs jours de contact avec les antibiotiques.

	P	S	C	T
Pénicilline		3	1	7
Streptomycine		2	2	4
Chloramphénicol ...				3
Terramycine				4

Les germes étant de familles microbiennes diverses, nous ne commenterons pas ces résultats.

VI. — ACTION GLOBALE PROLONGÉE DES ANTIBIOTIQUES SUR LES *PROTEUS*

A. — Pénicilline

Pour 8 *Proteus*, les résultats de la numération des germes survivants après vingt-quatre heures d'action ne furent point modifiés par la suite, ces *Proteus* étant d'emblée insensibles à toute action bactéricide :

Pour 5 de ces *Proteus*, aucune association de la pénicilline ne fut favorable;

Pour 2 d'entre eux, l'association avec la terramycine fut synergique;

Pour le dernier, toutes les associations furent synergiques.

Pour 1 *Proteus* l'action fut bactériostatique un jour seulement.

Pour 5 *Proteus* la pénicilline seule fut bactéricide un certain temps avant que n'apparaissent des germes résistant à son action.

Proteus n° 6 (fig. 38) : 0,01 % de survivants pendant quarante-huit heures, puis plus de 100 % ;

Proteus n° 8 (fig. 39) : 10 %, puis 100 %, puis davantage;

Proteus n° 11 (fig. 41) : 10 %, puis 0,1 %, puis 100 %;

Proteus n° 12 (fig. 42) : 0,1 %, puis 1 %, puis 10 %;

Proteus n° 15 (fig. 44) : 1 %, puis 10 %, puis plus de 100 %.

Pour le *Proteus* n° 6 (fig. 38), l'apparition de cette résis-

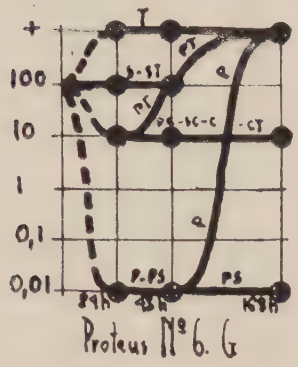

Fig. 38.

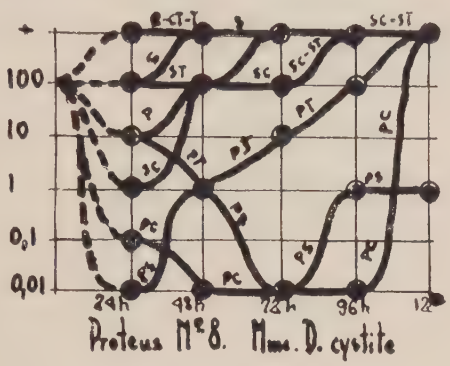

Fig. 39.

tance n'a pas été retrouvée lorsqu'on associa la streptomycine à la pénicilline.

Pour le *Proteus* n° 11 (fig. 41), l'apparition de cette résistance n'a pas été retrouvée lorsqu'il fut soumis à l'association chloramphénicol-pénicilline; par contre, des germes résistants apparurent lorsqu'on soumit le germe aux autres associations de la pénicilline.

Pour le *Proteus* n° 8 (fig. 39), l'adjonction du chloramphénicol à la pénicilline empêcha l'apparition de germes résistants; l'adjonction de terramycine à la pénicilline retarda cette apparition de trois jours; de même l'adjonction de streptomycine à la pénicilline.

Pour le *Proteus* n° 12 (fig. 42), l'apparition de germes résistants ne fut pas modifiée davantage par l'adjonction de streptomycine que par celle de terramycine; par contre, elle fut définitivement écartée par l'adjonction de chloramphénicol.

Pour le *Proteus* n° 15 (fig. 44), l'apparition des germes résistants fut définitivement écartée par l'adjonction de streptomycine, tandis que l'association au chloramphénicol

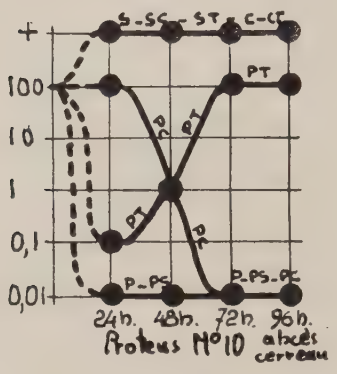

Fig. 40.

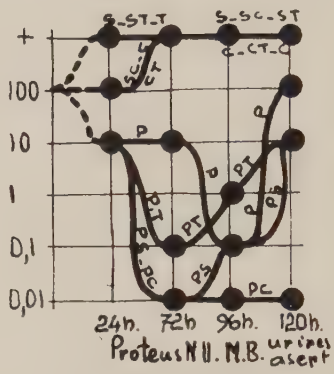

Fig. 41.

ne fut bactéricide que pendant quatre jours. L'association à la terramycine ne put empêcher l'apparition des germes résistants.

Pour 3 *Proteus*, il fut trouvé une action bactéricide importante (0,01 % de survivants en vingt-quatre heures) et cette action se maintint par la suite (*Proteus* n° 10, fig. 40; n°s 16 et 17).

En résumé :

9 *Proteus* ne présentèrent qu'une sensibilité à l'action bactériostatique ou furent insensibles à toute action antibiotique;

8 *Proteus*, au contraire, présentèrent une sensibilité à l'action bactéricide de la pénicilline; mais, dans 5 cas, des germes résistants apparurent, en général vers le cinquième jour du contact avec l'antibiotique. Ce dernier ne fut définitivement bactéricide que 3 fois seulement (*Proteus* n° 10, fig. 40; n°s 16 et 17).

B. — Streptomycine

Pour 12 *Proteus*, la streptomycine seule n'a eu qu'une action bactériostatique trop faible et il a été numéré plus de 100 % de survivants après vingt-quatre heures d'action. Ce chiffre ne fut jamais modifié par la suite.

Pour ces germes, l'association avec la pénicilline fut 4 fois très bactéricide dès le premier jour et définitivement

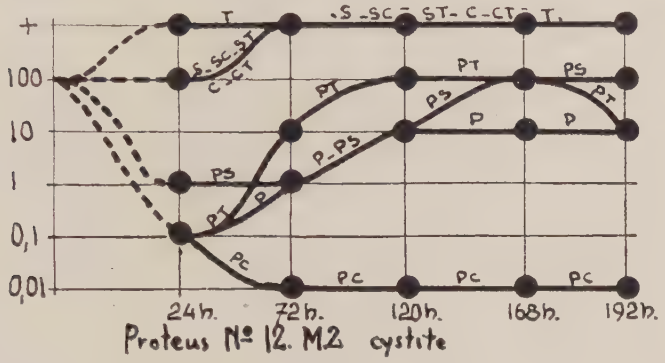

Fig. 42.

par la suite, et une autre fois, le troisième jour seulement, de façon non définitive.

Les associations avec le chloramphénicol ou la terramycine furent indifférentes ou faiblement antagonistes de façon non durable.

Pour 6 *Proteus* sensibles à une action bactériostatique de la streptomycine (3 à 10 $\mu g/cm^3$), il a toujours été trouvé 100 % de survivants le premier jour et plus de 100 % par la suite (le troisième jour seulement par 2 fois).

Les *Proteus* ne furent donc jamais sensibles à l'action bactéricide de la streptomycine seule.

Pour les *Proteus* sensibles à l'action bactériostatique de la streptomycine, l'association pénicilline-streptomycine fut toujours très synergique, se montrant toujours bactéricide;

mais, alors que pour 3 *Proteus* il fut numéré 0,01 % de survivants dès le premier ou le second jour et définitivement par la suite, pour 3 autres, des germes résistants apparurent en général le troisième jour, après une phase d'action bactéricide (*Proteus* n° 1; n° 8, fig. 39; n° 12, fig. 42).

Les actions de leurs associations avec le chloramphénicol et la terramycine, considérées dans le temps, ont toujours été indifférentes.

C. — Chloramphénicol

12 *Proteus* se montrèrent résistants à l'action bactéricide de cet antibiotique le premier jour et les jours suivants.

3 *Proteus* présentèrent une sensibilité à l'action bactériostatique pendant un jour.

1 *Proteus* présenta une sensibilité à l'action bactéricide de courte durée, jamais totale (*Proteus* n° 17).

1 *Proteus* enfin présenta toujours 10 % de survivants au contact du chloramphénicol comme de ses associations, quelle que soit l'action bactéricide ou génératrice de résistance des antibiotiques associés (sans doute était-ce un germe mutant résistant) (*Proteus* n° 6, fig. 38).

Les associations furent :

— Antagonistes avec la pénicilline, chaque fois que celle-ci se montra très bactéricide dès le premier jour (0,01 % de survivants) ;

— Indifférentes dans tous les cas où la pénicilline n'eut aucune action bactéricide;

— Très synergiques : 4 fois. Dans 1 cas (*Proteus* n° 12, fig. 42), les numérations des germes survivants furent identiques tant qu'il n'y eut pas de germes résistants avec la pénicilline seule; le troisième jour, des germes résistants apparurent avec cette dernière, tandis que, sous l'action de l'association, on parvenait à une stérilisation définitive des germes dans le tube correspondant.

Pour le *Proteus* n° 8 (fig. 39), le désaccord fut précoce puisque dès la première numération on trouvait 10 % de survivants à l'action de la pénicilline et 0,1 % à celle de l'association ; par la suite, le désaccord s'exagéra davantage, puisque l'on numéra plus de 100 % de survivants d'un côté et 0,01 % de l'autre.

Pour 2 *Proteus*, le chloramphénicol, inactif seul, fut très synergique avec la pénicilline, inactive seule, mais dans

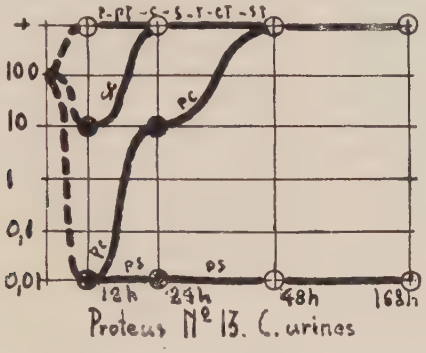

Fig. 43.

un cas cette synergie ne fut bactéricide que pendant deux jours ; dans l'autre cas, elle le fut définitivement.

Avec la streptomycine, les associations se montrèrent toujours indifférentes, sauf 1 fois (*Proteus* n° 15, fig. 44), mais pendant trois jours seulement.

Chaque fois que l'action simultanée du chloramphénicol et de la terramycine fut synergique ou antagoniste, elle fut provisoire, sauf 1 fois où une synergie fut trouvée pendant huit jours.

En résumé, 2 seulement des *Proteus* étudiés présentèrent quelque sensibilité à l'action bactéricide du chloramphénicol, encore celle-ci n'a-t-elle été que provisoire. Aucun ne fut sensible à l'action bactéricide de la streptomycine seule.

L'action du chloramphénicol sur des germes résistants

ne put être étudiée que sur les germes résistants aux actions de la pénicilline et de la terramycine.

Action du chloramphénicol sur les germes résistant à la pénicilline :

3 fois le chloramphénicol empêcha définitivement l'apparition de germes résistant à la pénicilline;

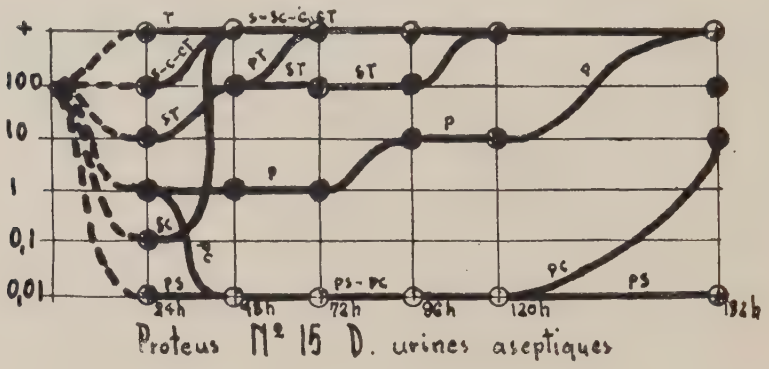

Fig. 44.

1 fois ces germes résistants n'apparurent qu'après huit jours de contact avec l'antibiotique.

Action du chloramphénicol sur les *Proteus* résistant à la terramycine :

Le *Proteus* résistant à la terramycine ne fut pas sensible à l'action du chloramphénicol.

D. — Terramycine

15 fois la terramycine fut inactive;

2 fois elle se révéla définitivement bactériostatique;

1 fois seulement on trouva, après vingt-quatre heures de contact, une forte action bactéricide (1 % de survivants), mais les numérations suivantes donnèrent toutes plus de 100 % de survivants :

— Les associations avec la pénicilline *furent synergiques*, 2 fois seulement;

— Les associations avec la pénicilline *furent antagonistes*, deux fois de façon suivie, pour des germes pourtant très sensibles à l'action bactéricide de la pénicilline (*Proteus* n° 10, fig. 40; n° 6, fig. 38).

L'association de la terramycine à la pénicilline n'empêcha dans aucun cas l'apparition de germes résistant à cette

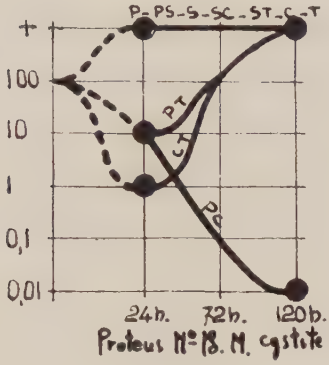

Fig. 45.

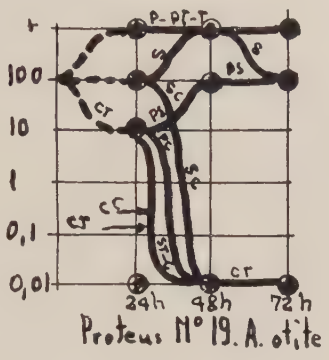

Fig. 46.

pénicilline; elle ne fit que retarder de trois jours, par deux fois, l'apparition de ces germes résistants.

L'association de la terramycine à la streptomycine n'empêcha jamais l'apparition de germes résistant à l'action de cette streptomycine.

E. — Association pénicilline - streptomycine

1° Les résultats du premier jour furent définitifs dans :

— 5 cas de résistance primitive à l'action de cette association;

— 5 cas de grande sensibilité (0,01 % de survivants) (*Proteus* n° 6, fig. 38; n° 10, fig. 40; n° 13, fig. 43; n° 15, fig. 44; n° 16).

2° Les résultats du premier jour furent modifiés dans :

— 1 cas de simple sensibilité à l'action bactériostatique

(100 % de survivants le premier jour et davantage par la suite) ;

1 cas d'action bactéricide progressive (0,1 puis 0,01 % de survivants) ;

— 5 cas où, à une phase de sensibilité à l'action bactéricide de l'association, succéda une phase de résistance : ces germes furent, entre autres :

Le *Proteus* n° 1 : 1 % de survivants le premier jour, 10 % le second jour, plus de 100 % le sixième jour;

Le *Proteus* n° 8, fig. 39 : 0,01 % de survivants le premier jour, 1 % le quatrième jour;

Le *Proteus* n° 11, fig. 41 : 10 % de survivants le premier jour, 0,01 % le troisième jour, 0,1 % le quatrième jour, 10 % le cinquième jour;

Le *Proteus* n° 12, fig. 42 : 1 % de survivants le premier jour, 10 % le cinquième jour, 100 % par la suite.

3 germes, sur ces 4, furent trouvés résistants à l'action de la pénicilline seule après un à trois jours de contact.

1 *Proteus* ne fut suivi que deux jours, mais on a tout lieu de penser qu'il se serait comporté de la même façon si on en avait prolongé le contact avec l'association.

F. — Association pénicilline - chloramphénicol

1° Les résultats de la numération du premier jour ne furent pas modifiés par la suite pour :

— 6 *Proteus* trouvés insensibles à l'action bactéricide de cette association;

— 2 *Proteus* d'emblée très sensibles (0,01 % de survivants) ;

— 1 *Proteus* pour lequel il fut trouvé 10 % de survivants pendant sept jours consécutifs.

2° Les résultats du premier jour furent modifiés par la suite 8 fois pour :

— 6 germes, dans le sens d'une stérilisation *(Proteus*

n° 7; *Proteus* n° 8, fig. 39; n° 11, fig. 41; n° 12, fig. 42; *Proteus* n° 17; *Proteus* n° 18, fig. 45) ;

- 3 germes (*Proteus* n° 1; *Proteus* n° 13, fig. 43; n° 15, fig. 44), après une phase de sensibilité à l'action bactéricide (10 % ou 0,01 % de survivants), des germes résistants apparurent le plus souvent après le cinquième jour du contact.

En conclusion, 9 *Proteus* présentèrent une sensibilité à l'action bactéricide de l'association pénicilline - chloramphénicol, mais celle-ci ne fut définitive que 6 fois, des germes résistants ayant apparu 3 fois.

G. — Association pénicilline - terramycine

1° Les résultats de la numération du premier jour ne furent pas modifiés par la suite dans :

— 4 cas d'insensibilité à l'action bactéricide;

— 1 cas de très grande sensibilité à cette action.

2° Les résultats furent modifiés par la suite dans :

2 cas de simple sensibilité à l'action bactériostatique (100 % de survivants après vingt-quatre heures et davantage par la suite) (*Proteus* n° 1 et n° 14) ;

— 2 cas de sensibilité à l'action bactéricide (1 % de survivants le premier jour et 10 % pendant huit jours consécutifs par la suite (*Proteus* n° 4 et n° 7) ;

— 1 cas de grande sensibilité à l'action bactéricide, où il fut numéré successivement 1 % et 0,01 % de survivants (*Proteus* n° 17) ;

— 8 cas où un minimum de survivants fut atteint plus ou moins rapidement avant que n'apparaissent une résistance et une prolifération définitives :

Proteus n° 6, fig. 38 : 10 % de survivants en vingt-quatre heures, 100 % en quarante-huit heures, davantage par la suite;

Proteus n° 8, fig. 39 : successivement 10 % de survivants en vingt-quatre heures, 1 % en quarante-huit heures, 10 % en soixante-douze heures, 100 % en quatre-vingt-seize heures;

Proteus n° 9 : 1 % de survivants en vingt-quatre heures, plus de 100 % en quarante-huit heures;

Proteus n° 10, fig. 40 : 0,1 % de survivants en vingt-quatre heures; 1 % en quarante-huit heures; 100 % en soixante-douze heures;

Proteus n° 11, fig. 41 : 10 % de survivants en vingt-quatre heures, 0,1 % en soixante-douze heures, 1 % en quatre-vingt seize heures, 10 % en cent vingt heures;

Proteus n° 12, fig. 42 : 0,1 % de survivants en vingt-quatre heures, 10 % en soixante-douze heures, 100 % en cent vingt heures;

Proteus n° 15, fig. 44 : 10 % de survivants en vingt-quatre heures, 100 % en quarante-huit heures, davantage par la suite;

Proteus n° 18, fig. 45 : 10 % de survivants en vingt-quatre heures, plus de 100 % après cent vingt heures.

En résumé, dans un seul cas cette association aboutit (en quarante-huit heures) à une stérilisation complète des germes en contact : 8 fois une certaine action bactéricide fut rencontrée le plus souvent en vingt-quatre à quarante-huit heures, et pour ainsi dire toujours une résistance se manifesta par une prolifération précoce des germes, dès la quarante-huitième heure dans la moitié des cas, à la soixante-douzième heure dans l'autre moitié.

H. — Association streptomycine - chloramphénicol

1° Les résultats du premier jour ne furent pas modifiés par la suite dans :

— 8 cas d'insensibilité à l'action bactéricide de l'association;

— 1 cas difficilement interprétable (*Proteus* n° 6, fig. 38), où on numéra 10 % de survivants pendant sept jours consécutifs.

2° Les résultats du premier jour furent modifiés par la suite dans :

— 4 cas d'action bactériostatique simple n'excédant pas vingt-quatre heures;

— 3 cas d'action bactéricide ayant atteint un maximum le premier jour :

Proteus n° 8 (fig. 39) : 1 % de survivants après vingt-quatre heures, 100 % après quarante-huit heures;

Proteus n° 15 (fig. 44) : 0,1 % de survivants après vingt-quatre heures, plus de 100 % après quarante-huit heures;

Proteus n° 17 : 10 % de survivants après vingt-quatre heures, 100 % après quarante-huit heures;

— 1 cas de simple action bactériostatique d'une durée de vingt-quatre heures, à laquelle succéda pendant quarante-huit heures une forte action bactéricide : 0,01 % de survivants.

En résumé, cette association fut bactériostatique simplement 4 fois; une action bactéricide se surajouta à cette action bactériostatique dans 4 cas; cette action ne fut définitive qu'une fois; il fut trouvé 4 fois une résistance acquise secondairement envers cette action bactéricide.

I. — Association streptomycine-terramycine

1° Les résultats du premier jour ne furent pas modifiés par la suite pour cette association, dans :

— 5 cas d'insensibilité primitive;

— 1 cas d'action bactériostatique suivie deux jours;

— 1 cas où il fut numéré 10 % de survivants pendant dix jours consécutifs.

2° Les résultats furent modifiés par la suite dans :

8 cas où il fut trouvé une action bactériostatique d'une durée d'un à trois jours avant toute prolifération définitive (*Proteus* n° 1 ; n° 6, fig. 38 ; n° 8, fig. 39 ; n° 16) ;

1 cas où il fut trouvé une action bactéricide provisoire (*Proteus* n° 15, fig. 44) : 10 % le premier jour, 100 % les deuxième, troisième et quatrième jours, davantage par la suite ;

1 cas où il fut trouvé une action bactéricide définitive en quarante-huit heures (*Proteus* n° 19) : 10 % de survivants le premier jour, 0,01 % le second jour et par la suite.

En résumé, cette association ne s'est montrée définitivement bactéricide qu'une seule fois ; une action bactéricide faible et provisoire fut trouvée une fois ; une simple action bactériostatique, toujours provisoire, fut trouvée 8 fois.

J. — Association chloramphénicol-terramycine

Elle a pu se montrer parfois synergique faiblement le premier jour, mais elle fut trouvée indifférente par la suite. Dans 1 seul cas, il fut rencontré une action synergique durable (*Proteus* n° 5) : 0,1 % de survivants le premier jour, 100 % le sixième jour.

K. — Conclusions

17 *Proteus* ont été soumis à l'action d'un contact prolongé avec les antibiotiques et leurs associations (*cf.* note p. 105).

68 fois ils ont été trouvés résistants aux actions de ces antibiotiques avant tout contact avec eux.

	P	S	C	T
Pénicilline	8	5	4	4
Streptomycine		8	6	4
Chloramphénicol ...			10	5
Terramycine				14

102 fois ils furent sensibles à l'une ou aux deux actions des antibiotiques associés ou isolés.

43 fois cette sensibilité concerna l'action bactériostatique seule.

11 fois cette sensibilité à l'action bactériostatique parut définitive.

	P	S	C	T
Pénicilline			1	1
Streptomycine		1	1	1
Chloramphénicol ...			1	3
Terramycine				2

32 fois les germes devinrent résistants envers cette action bactériostatique au cours d'un contact prolongé avec les antibiotiques.

	P	S	C	T
Pénicilline	1	1	1	1
Streptomycine		8	4	8
Chloramphénicol ...			4	4
Terramycine				

59 fois cette sensibilité concerna l'action bactéricide.

17 fois cette action fut rapide et définitive en moins de quarante-huit heures de contact.

	P	S	C	T
Pénicilline	4	6	1	2
Streptomycine			1	1
Chloramphénicol ...			1	1
Terramycine				

5 fois cette sensibilité à l'action bactéricide fut lente mais progressive, non encore totalement bactéricide en quarante-huit heures.

	P	S	C	T
Pénicilline			4	1
Streptomycine				
Chloramphénicol ...				
Terramycine				

37 fois les germes devinrent résistants à l'action bactéricide des antibiotiques après un contact prolongé avec eux.

	P	S	C	T
Pénicilline	4	5	6	8
Streptomycine			5	3
Chloramphénicol ...			1	4
Terramycine				1

Il apparaît que :

— 47 % des *Proteus* étudiés ont été insensibles aux actions de la pénicilline;

— 47 % des *Proteus* ont été sensibles à l'action bactéricide de la pénicilline (mais la moitié de ces germes seulement définitivement);

— 64 % des *Proteus* ont été sensibles à l'action bactéricide de l'association pénicilline-streptomycine qui agit rapidement. Mais 46 % de ces germes sensibles finirent par devenir résistants à cette action;

— 64 % des *Proteus* ont été sensibles à l'action bactéricide lente de l'association pénicilline-chloramphénicol. Mais 55 % de ces germes devinrent résistants à l'action prolongée de cette association;

— 64 % des *Proteus* ont été sensibles à une action bactéricide de l'association pénicilline-terramycine. Mais 70 % de ces germes sensibles devinrent résistants à cette action au cours d'un contact prolongé.

VII. — CONCLUSIONS GÉNÉRALES DE L'ÉTUDE DE L'ACTION PROLONGÉE DES ANTIBIOTIQUES

Pour 64 germes en général peu sensibles aux actions bactériostatiques des antibiotiques, il fut procédé à une étude de l'action prolongée de ces antibiotiques et de leurs associations.

212 fois ces germes furent trouvés résistants aux actions antibiotiques avant tout contact prolongé.

	P	S	C	T
Pénicilline	38	16	15	16
Streptomycine		27	16	14
Chloramphénicol ...			26	14
Terramycine				30

428 fois ces germes furent trouvés sensibles à l'un des deux ou aux deux modes d'action des antibiotiques, avant tout contact prolongé avec ces derniers.

108 fois cette sensibilité concerna l'action bactériostatique seule.

	P	S	C	T
Pénicilline	6	9	10	4
Streptomycine		23	11	11
Chloramphénicol ...			14	10
Terramycine				10

320 fois cette sensibilité concerna l'action bactéricide seule.

	P	S	C	T
Pénicilline	20	39	39	44
Streptomycine		14	27	39
Chloramphénicol ...			24	40
Terramycine				24

209 fois, au cours d'un contact prolongé avec les antibiotiques, des résistances ont apparu envers ces différentes sensibilités.

89 fois elles ont concerné la seule action bactériostatique.

	P	S	C	T
Pénicilline	6	6	8	3
Streptomycine		21	9	10
Chloramphénicol ...			12	6
Terramycine				8

120 fois ces résistances ont concerné l'action bactéricide.

	P	S	C	T
Pénicilline	7	17	13	24
Streptomycine		9	11	11
Chloramphénicol ...			4	8
Terramycine				16

Les pourcentages de germes devenus résistants aux actions antibiotiques après un contact prolongé avec les antibiotiques ont eté les suivants pour chaque antibiotique et ses associations :

	P	S	C	T
Pénicilline	33	33	31	36
Streptomycine		45	35	30
Chloramphénicol ...			30	22
Terramycine				42

Mais si l'on ne considère que les résistances acquises à l'égard de l'action bactéricide, on voit que, pour 100 germes sensibles à l'action bactéricide des antibiotiques et de leurs

associations, le contact prolongé avec ces derniers a suscité les pourcentages suivants de germes résistants :

	P	S	C	T
Pénicilline	26	30	25	36
Streptomycine		39	29	22
Chloramphénicol ...			14	17
Terramycine				40

En résumé, lorsqu'un antibiotique ou une association d'antibiotiques n'ont eu qu'une action bactériostatique dans 100 % des cas à peu près, les germes ont acquis, *in vitro,* une résistance envers cette action; lorsqu'un antibiotique ou une association d'antibiotiques ont eu, en plus de l'action bactériostatique, une action bactéricide, des germes résistants ont apparu envers cette action selon des fréquences variables.

1° *Staphylocoques :* pourcentages de germes ayant acquis une résistance à l'action bactéricide en quelques jours de contact *in vitro* avec les antibiotiques :

	P	S	C	T
Pénicilline	28,7	27,2	0	9
Streptomycine		66,6	0	0
Chloramphénicol ...			0	0
Terramycine				30

2° *Entérocoques :*

	P	S	C	T
Pénicilline	20	16,6	16,6	20
Streptomycine		100	0	50
Chloramphénicol ...			50	0
Terramycine				100

3° *13 « Escherichia coli » et 1 « Escherichia intermedium »* (pour l'association pénicilline-streptomycine nous

n'avons pas tenu compte du seul cas où une résistance n'apparut pas, car l'étude ne fut pas assez prolongée; pour l'association chloramphénicol - terramycine, nous n'avons pas tenu compte de la seule exception représentée par un *Escherichia intermedium*) :

	P	S	C	T
Pénicilline	100	100	62,5	77,7
Streptomycine		66,6	36,3	25
Chloramphénicol ...			33,3	0
Terramycine				100

4° *Proteus :*

	P	S	C	T
Pénicilline	50	45,4	54,5	72,7
Streptomycine		tous streptomycino-résistants	83,3	75
Chloramphénicol ...			50	80
Terramycine				100

5° 13 germes variés (2 *Aerobacter*, 2 *Klebsiella*, 2 *Paracoli coliformes*, 2 *Salmonella typhi*, 1 *Shigella alcalescens* et 4 *Achromobacter) :*

	P	S	C	T
Pénicilline	tous pénicillino-résistants	60	50	87,5
Streptomycine		50	33,3	36,3
Chloramphénicol ..			0	33,3
Terramycine				80

VIII. — CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR L'ACTION GLOBALE PROLONGÉE DES ANTIBIOTIQUES SUR LES GERMES

Au cours de cette étude, dans tous les cas où un germe n'a été sensible qu'à l'action bactériostatique d'un antibiotique, il est devenu résistant à cette action après un contact *in vitro* d'une durée maxima de trois jours avec

cet antibiotique (les quelques exceptions rencontrées de germes paraissant définitivement bloqués dans leur prolifération étaient en effet, semble-t-il, des germes mutants résistants et non des germes sensibles).

Il a été constaté également que la sensibilité à l'action bactéricide des antibiotiques peut, elle-même, être modifiée par des résistances acquises sous l'influence du contact *in vitro*.

La méthode d'étude sur gélose ne peut, seule, indiquer la sensibilité d'un germe à l'action bactéricide des antibiotiques. Cette méthode ne peut pas davantage donner d'indications sur la rapidité de l'action bactéricide, ni sur la possibilité d'apparition de germes résistants.

Seule, la méthode d'étude en bouillon peut révéler une efficacité bactéricide des antibiotiques et de leurs associations. Mais ici, on ne doit pas se limiter à l'observation de l'action en vingt-quatre heures. De même que le traitement *in vivo* se prolonge plusieurs jours, de même il est très utile, souvent, de prolonger *in vitro* ce traitement absolument comparable (mêmes concentrations antibiotiques *in vitro* et *in vivo*). On peut, en effet, voir des germes résistants apparaître très rapidement au contact d'un antibiotique ou d'une association. Par contre, il suffit parfois de compléter le traitement par un autre antibiotique pour qu'il devienne efficace.

En effet, il semble que l'action des antibiotiques associés soit, le plus souvent, successive et non simultanée. Il semble ensuite, pour interpréter certaines courbes du nombre des germes survivants, qu'il faille admettre une première modification des germes sous l'action du plus actif des antibiotiques. Le germe ainsi modifié présenterait, vis-à-vis du second antibiotique, un comportement tout à fait différent le plus souvent, ce qui expliquerait les actions synergiques et antagonistes rencontrées.

Les actions synergiques peuvent être prévues pour chaque groupe de germes; par exemple, dans 100 % des

cas où un *Proteus* fut trouvé sensible à l'action bactériostatique de la streptomycine, il fut sensible à une action bactéricide très rapide et très importante de l'association pénicilline-streptomycine ou streptomycine-chloramphénicol. Connaissant, d'une part, la sensibilité générale de chaque groupe de germes, d'autre part la sensibilité particulière aux actions bactériostatiques du germe étudié, dans la grosse majorité des cas on peut, en appliquant les règles concernant les actions des antibiotiques associés, prévoir l'association la plus rapidement bactéricide.

Mais il y a deux éléments que ne prévoient pas les lois concernant l'efficacité des antibiotiques associés.

D'une part, l'apparition toujours possible de germes résistants après un contact prolongé avec l'antibiotique; et, d'autre part, la possibilité d'action d'antibiotiques apparemment inactifs, si l'on prolonge leur administration.

Seule, l'étude prolongée du nombre des germes survivant au contact avec les antibiotiques pourra nous révéler ces deux phénomènes.

Ceux-ci bouleversèrent complètement les actions associées des antibiotiques : ainsi, conformément aux propositions étudiées, les *Escherichia coli* furent souvent trouvés sensibles à une action bactéricide synergique de l'association pénicilline-streptomycine. Mais, dans 100 % de ces cas, cette action synergique fut provisoire, des germes résistants ayant apparu. De même, pour ces *Escherichia coli* l'association chloramphénicol-terramycine ne fut, le premier jour, dans tous les cas, ni synergique, ni antagoniste, conformément aux propositions étudiées. Mais dans tous les cas, en prolongeant la durée de l'action, cette association finit par devenir très bactéricide progressivement. Jamais des germes résistants n'apparurent à son contact.

Nous avons étudié *in vitro* le comportement de 64 germes soumis à un contact prolongé avec les antibiotiques. Des lois particulières se dégagent, pour chaque groupe de germes, qu'il est impossible de généraliser.

Des considérations intéressantes sur le mécanisme de l'action des antibiotiques associés se dégagent de ces études, mais elles sortent du cadre de ce travail dont le but est de montrer l'intérêt de l'étude prolongée de l'action des antibiotiques plutôt que d'expliquer le mécanisme de cette action.

CHAPITRE IV

ÉTUDE DE LA SENSIBILITÉ DES GERMES A L'ACTION DES SULFAMIDES

Cette étude ne fut effectuée que sur des germes révélés insensibles aux actions bactériostatiques et bactéricides des antibiotiques et de leurs associations, ou révélés résistants aux traitements institués conformément à ces sensibilités.

3 staphylocoques pathogènes, insensibles à l'action des antibiotiques, ont présenté les sensibilités suivantes à l'action des sulfamides :

	Souches peu ou pas sensibles (diamètre d'inhibition < 20 mm)	Souches sensibles (diamètre $= 20$-35 mm)	Souches très sensibles (diamètre $\geqq 35$ mm)
Septoplix	2	1	
Thiazomide	2	1	
Rufol	2	1	
Adiazine	2	1	

7 entérocoques insensibles aux antibiotiques ont présenté les sensibilités suivantes à l'action des sulfamides ;

	Souches peu ou pas sensibles	Souches sensibles	Souches très sensibles
Septoplix	6	1	
Thiazomide	5	2	
Rufol	6	1	
Adiazine	7		

1 streptocoque fut très sensible au Septoplix, à la Thiazomide et à l'Adiazine, et sensible au Rufol.

(Mais il y eut une pousse secondaire dans toutes les zones d'inhibition.)

4 *Escherichia coli* ont révélé les sensibilités suivantes à l'action des sulfamides :

	Souches peu ou pas sensibles	Souches sensibles	Souches très sensibles
Septoplix	2	2	
Thiazomide	2	2	
Rufol	1	3	
Adiazine	2	2	

2 *Aerobacter aerogenes* ont présenté les sensibilités suivantes :

	Souches peu ou pas sensibles	Souches sensibles	Souches très sensibles
Septoplix	2		
Thiazomide	1	1	
Rufol	1		1
Adiazine	2		

3 *Klebsiella* ont présenté les sensibilités suivantes :

	Souches peu ou pas sensibles	Souches sensibles	Souches très sensibles
Septoplix	1	2	
Thiazomide	1	2	
Rufol		3	
Adiazine	3		

15 *Proteus* ont présenté les sensibilités suivantes :

	Souches peu ou pas sensibles	Souches sensibles	Souches très sensibles
Septoplix	10	5	
Thiazomide	10	5	
Rufol	10	5	
Adiazine	10	5	

63 *Pseudomona aeruginosa* ont été isolés :

- 44 d'affections relevant des services d'oto-rhino-laryngologie et ophtalmologie;
- 6 de suppurations;
- 13 d'affections urinaires.

Parmi ces germes :

- 6 ont été sensibles-limite à l'action bactériostatique de la streptomycine (10-40 μg/cm^3) ;
- 1 a été sensible à cette action (4 μg/cm^3) ;
- 5 ont été sensibles-limite à l'action bactériostatique du chloramphénicol (15-50 μg/cm^3) ;

630 fois (c'est-à-dire toujours) les *P. aeruginosa* ont été insensibles à l'action bactéricide de tous les antibiotiques et de leurs associations.

En collaboration avec L. Mollaret (*), nous avons d'abord pratiqué une première étude de la sensibilité aux sulfamides pour 34 souches. Dans ce travail, nous apportons les résultats d'une étude faite sur 53 souches qui sont résumés dans le tableau suivant :

	Souches peu ou pas sensibles	Souches sensibles	Souches très sensibles
Septoplix	1	40	12
Thiazomide	16	36	1
Rufol	42	11	
Adiazine	24	29	

Il faut noter que le seul *P. aeruginosa* trouvé insensible à l'action du Septoplix fut isolé, chez une malade atteinte

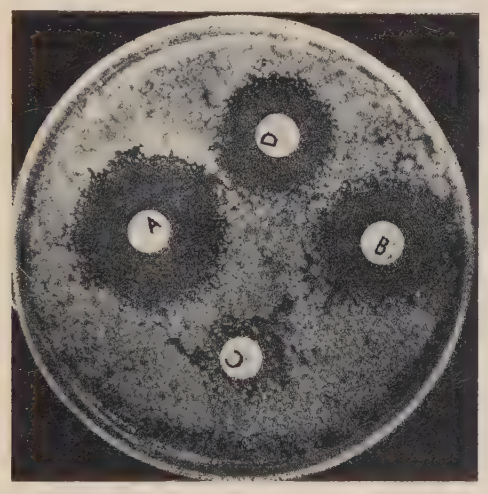

Fig. 47

de cystite, trois semaines après un essai de traitement au Septoplix qui fut mal toléré.

(*) L. Mollaret et Y. Warluzel. — Echec des antibiotiques *in vitro*, action nette des sulfamides sur le bacille pyocyanique. *Bull. Acad. Méd.*, séance du 15 juin 1954.

2 *Achromobacter* se révélèrent insensibles aux actions de tous les sulfamides.

En résumé, pour les staphylocoques, les *Escherichia coli* et les *Proteus,* la sensibilité fut toujours trouvée à peu près égale à l'égard des différents sulfamides.

7 entérocoques, 2 *Aerobacter,* 3 *Klebsiella* et 53 *P. aeruginosa* ont révélé des sensibilités différentes à l'égard des quatre sulfamides étudiés. Il semblerait s'agir là effectivement de sensibilités qualitatives différentes des germes aux actions des différents sulfamides.

Parmi les succès cliniques obtenus avec les sulfamides, nous citerons notamment :

— Un cas de cystite à *Proteus* chez un malade traité successivement par tous les antibiotiques pour complications infectieuses au cours d'une convalescence de poliomyélite antérieure aiguë. Pendant un mois, un *Proteus* urinaire fut retrouvé à chaque examen d'urines, pratiqué tous les huit jours puis tous les jours au moment où fut institué le traitement par les sulfamides. Le malade ne put prendre que 6 g de trisulfamides pendant deux jours, une intolérance à ce médicament s'étant manifestée. Cette thérapeutique fut cependant suffisante pour déterminer la guérison définitive de l'affection urinaire, tous les examens de contrôle pratiqués par la suite s'étant révélés négatifs.

— Un cas de septicémie à *P. aeruginosa* consécutif à une cystite à pyocyanique compliquant elle-même une bacillose rénale. Il s'agit d'un malade hospitalisé en août 1953 pour bacillose rénale; les urines furent stériles jusqu'au début de décembre 1953, malgré l'apparition d'une cystite à fausses membranes dès le début du mois de septembre. A partir du 4 novembre 1953, des examens d'urines fréquemment pratiqués révélèrent la présence dans ces urines de germes divers (1 *Escherichia coli* à trois reprises, 1 *Klebsiella* et 1 *Proteus* une seule fois), mais à chacun de ces

examens il fut retrouvé un *P. aeruginosa*. A partir du 18 novembre 1953 apparurent des accès de température à 40° avec vomissements bilieux, lombalgies et douleurs vives dans les fosses iliaques, sans contracture. Ces accès duraient deux jours, puis, après d'abondantes sudations, la douleur se calmait, la température disparaissait et le malade se levait à nouveau. Les accès se reproduisirent à six reprises : le 17 novembre, date à laquelle une hémoculture révéla la présence de *P. aeruginosa* dans le sang, les 24 novembre, 30 novembre, 13 décembre et 20 décembre (exactement tous les sept jours). Le malade fut traité avec de la Gantrisine (4 g par jour pendant dix jours, du 25 novembre au 5 décembre) ; sans doute cette thérapeutique empêcha l'apparition de l'accès du 6 décembre. Le 29 décembre, le *P. aeruginosa* était toujours retrouvé dans les urines. Le malade fut traité au Septoplix du 4 janvier au 7 janvier 1954 avec 6 g de ce sulfamide par jour.

Le 21 janvier 1954, le malade n'ayant plus présenté de récidive quitta l'hôpital, définitivement guéri de sa septicémie à *P. aeruginosa*.

— Un cas d'épididymite (noyau induré et douloureux de la queue de l'épididyme droit). Une rétention d'urines ayant apparu cinq jours après le début de l'affection, des sondages vésicaux furent pratiqués et l'on isola dans les urines :

1 *Aerobacter aerogenes* sensible à l'action bactériostatique du chloramphénicol;

1 *Proteus mirabilis* sensible à la seule action des sulfamides;

1 *P. aeruginosa* sensible à la seule action des sulfamides.

Le traitement conseillé fut suivi et le malade reçut, du 21 au 26 janvier 1953, 6 g d'Adiazine et 2 g de Tifomycine par jour.

Un examen pratiqué le 26 janvier 1954 révéla que les urines étaient stériles. La guérison fut complète.

CHAPITRE V

APPLICATION A LA CLINIQUE DES RÉSULTATS OBTENUS AU COURS DES RECHERCHES DE LA SENSIBILITÉ DES GERMES AUX ANTIBIOTIQUES.

Au début de ce travail, nous nous étions proposé de répondre à diverses questions concernant l'application à la clinique des résultats obtenus au laboratoire.

L'étude des dossiers cliniques des malades dont les germes ont été étudiés au cours de ce travail a montré que, souvent, un traitement inefficace *in vitro* a été institué en clinique. Dans la majorité de ces cas, la guérison clinique a tout de même été obtenue sans que l'on ait eu besoin de faire appel aux indications du laboratoire. Mais il s'est alors agi le plus souvent d'une guérison lente, obtenue après un traitement de longue durée. Cela montre soit que les antibiotiques ont *in vivo* une action tout à fait différente de leur action *in vitro*, soit que le malade eût guéri tout aussi bien sans traitement.

Dans de nombreux autres cas, le traitement a été soit complété conformément aux résultats bactériologiques, ou bien il a été trouvé conforme *a posteriori* à ces résultats. D'une façon générale, pour ces cas, trois à quatre jours de traitement ou même moins ont été suffisants pour déterminer la guérison clinique des affections médicales et chirurgicales courantes.

Dans quelques cas enfin, il a été observé un échec clinique malgré un traitement conforme aux résultats du laboratoire. Il s'est agi alors de résistances acquises *in vivo* par les germes aux antibiotiques.

De l'étude de ces cas cliniques se dégage un certain nombre d'indications concernant la conduite à tenir chaque fois qu'un germe a été isolé au cours d'une affection microbienne.

A. — Dans quels cas faut-il rechercher la sensibilité des germes a l'action bactériostatique des antibiotiques ?

Cette recherche paraît nécessaire chaque fois qu'un germe a été isolé chez un malade, même et surtout s'il s'agit d'un germe déjà étudié et traité.

Cette recherche paraît suffisante dans tous les cas où elle révèle une sensibilité importante à l'action bactériostatique de l'un ou de plusieurs des antibiotiques étudiés.

Cette recherche paraît nécessaire, mais insuffisante, dans tous les cas où un germe sensible *in vitro* résiste au traitement effectué en clinique. La comparaison entre les sensibilités du germe recherchées à différentes reprises au cours du traitement permettra de voir apparaître, puis de voir évoluer des résistances obtenues par une action antibiotique *in vivo*.

Cette recherche paraît nécessaire dans tous les cas, notamment, où l'on pratique une étude des actions bactéricides : afin de permettre une étude des lois présidant à ces actions et afin de pouvoir connaître la durée d'action des antibiotiques grâce à une comparaison établie entre les résultats des deux recherches pratiquées simultanément.

Cette recherche devrait permettre dans tous les cas d'instituer un traitement provisoire, en attendant les résultats de l'étude de l'action bactéricide. Tout au long de ce travail, des comparaisons ont été effectuées entre les sensibilités

des germes groupés par familles; puis les actions des associations ont été étudiées comparativement aux actions des antibiotiques isolés. Il semble qu'à l'intérieur de chaque famille microbienne, les germes présentent à peu près les mêmes sensibilités aux actions bactériostatiques et bactéricides des antibiotiques seuls et associés. S'il n'est pas possible de prévoir, d'après la simple sensibilité à l'action bactériostatique des antibiotiques isolés, l'action bactéricide de ces derniers, du moins il est possible, dans la majorité des cas, de prévoir les associations les plus efficaces avant toute recherche *in vitro*.

Mais, si cette méthode peut renseigner le clinicien sur la sensibilité actuelle des germes aux actions bactériostatiques des antibiotiques, que le malade ait été traité ou non, elle ne peut permettre une prévision des sensibilités du germe après que ce dernier ait été soumis à un contact plus ou moins prolongé avec les antibiotiques *in vitro* ou *in vivo*.

B. — Dans quels cas faut-il rechercher la sensibilité des germes a l'action bactéricide des antibiotiques ?

Cette recherche ne doit être effectuée que si le germe est au moins *sensible-limite* aux actions bactériostatiques d'un ou de plusieurs antibiotiques.

Cette recherche paraît nécessaire dans tous les cas où le germe est devenu résistant *in vivo* au traitement institué en clinique : il s'agit d'un germe isolé chez le malade après trois ou quatre jours de traitement et trouvé résistant aux actions bactériostatiques des antibiotiques. Souvent, ces germes, devenus résistants à l'action d'un antibiotique, semblent avoir acquis une sensibilité nouvelle aux actions bactéricides des autres antibiotiques.

Cette recherche paraît nécessaire dans tous les cas où un germe a de fortes chances de devenir résistant en clinique

au traitement institué (germes peu sensibles *in vitro* à l'action bactériostatique, autrement dit germes déjà légèrement résistants).

Cette recherche paraît nécessaire dans tous les cas d'affections microbiennes pouvant devenir graves du fait de leur chronicité ou de complications possibles.

Cette recherche n'est pas indispensable, mais serait utile dans tous les cas où un germe est isolé en clinique et avant tout traitement, car elle permet le traitement le plus efficace et le plus rapide, épargnant au malade l'expérimentation des antibiotiques, génératrice de résistances acquises. Mais, le plus souvent, on n'a pas le temps d'attendre les résultats de cette recherche dont l'utilité essentielle ne peut plus être que de compléter ou contrôler un traitement effectué d'après la sensibilité aux actions bactériostatiques des antibiotiques.

C. — Dans quels cas faut-il rechercher l'action globale prolongée « in vitro » des antibiotiques ?

Cette recherche paraît nécessaire dans tous les cas où l'on pratique une étude de l'action bactéricide. En effet, non seulement elle permet un contrôle de la première numération, mais encore elle constitue un essai thérapeutique *in vitro*. Deux sortes de phénomènes nouveaux se sont manifestés au cours de l'action prolongée des antibiotiques sur les germes étudiés dans ce travail. D'une part, un phénomène négatif : l'apparition de germes résistants aux deux modes d'action des antibiotiques.

D'autre part, un phénomène positif : l'apparition d'une activité progressive d'un antibiotique ou d'une association d'antibiotiques au cours d'un contact prolongé avec les germes.

Ces deux phénomènes ont souvent permis d'effectuer un choix entre deux ou plusieurs associations paraissant également efficaces après vingt-quatre heures d'action. Dans

de nombreux cas, une résistance apparue après vingt-quatre heures d'action des antibiotiques a contre-indiqué l'administration d'un antibiotique ou d'une association. Parfois, enfin, une association s'est montrée progressivement active, alors qu'elle était absolument inefficace en vingt-quatre heures de contact avec les germes.

D. — Dans quels cas faut-il rechercher la sensibilité a l'action des sulfamides ?

Cette recherche est suffisante pour tous les germes habituellement sensibles aux seuls sulfamides *(P. aeruginosa)*.

Cette recherche est indiquée pour tous les germes insensibles aux actions des autres antibiotiques.

E. — Conclusion

La méthode idéale est celle qui permettrait d'instituer un traitement définitif dès que le germe est connu. La sensibilité à l'action bactériostatique des antibiotiques peut permettre de prévoir l'action bactéricide des associations. Mais, seule, l'étude de l'action bactéricide prolongée pourra confirmer définitivement ces prévisions. La nécessité clinique de cette étude prolongée relève d'une décision commune entre le clinicien et le bactériologue.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Pour cinq cents germes environ prélevés chez des malades traités à l'Hôpital maritime de Sainte-Anne, des études de la sensibilité à l'action bactériostatique ont été effectuées.

Dans la majorité des cas, cette méthode simple et rapide nous a donné amplement satisfaction bactériologique et clinique, le germe se montrant sensible à l'action bactériostatique de taux d'antibiotiques réalisables et efficaces en clinique; le traitement, de courte durée, ne détermina alors jamais l'apparition de germes résistants *in vivo*.

Le tiers environ de ces germes nécessita une étude plus poussée de la sensibilité aux actions antibiotiques, car ces germes, ou bien ne se montraient sensibles qu'à des taux d'antibiotiques trop élevés pour être réalisés chez des malades, ou bien devenaient rapidement résistants au traitement institué.

Pour cent cinquante germes environ ayant été soumis à l'étude de l'action bactéricide des antibiotiques, nous avons pu comparer les sensibilités à l'action bactériostatique et à l'action bactéricide. Il ressort de cette comparaison que les deux méthodes d'étude de la sensibilité des germes aux antibiotiques ne sont pas contradictoires, mais complémentaires. Toutes deux devraient être systématiquement pratiquées dans tous les cas où l'on veut effectuer un traitement par les antibiotiques.

Mais, pour être complète, l'étude de l'action bactéricide des antibiotiques sur les germes doit être prolongée *in vitro* pendant plusieurs jours.

Pour une centaine de germes, isolés chez des malades déjà traités, sans succès rapide le plus souvent, nous avons procédé à une étude de l'action prolongée des antibiotiques *in vitro*.

Deux cent neuf fois, ces germes sont devenus résistants aux actions des antibiotiques. Cette résistance se manifesta après un temps de contact variable selon les germes et selon les antibiotiques.

Parfois, ces résistances, affectant surtout les actions des antibiotiques seuls, expliquèrent l'échec de la thérapeutique instituée en ne tenant compte que de la sensibilité des germes aux actions bactériostatiques ou bactéricides non prolongées.

Un certain nombre de fois, l'action *in vitro* des antibiotiques ne fut bactéricide qu'après plusieurs jours de contact avec les germes, donnant un intérêt positif à cette étude prolongée.

Pour une centaine de germes, enfin, insensibles *in vivo* et *in vitro* aux actions des quatre antibiotiques majeurs, nous avons procédé à l'étude de la sensibilité à l'action des sulfamides. Seuls, les *P. aeruginosa* furent trouvés constamment sensibles à leur action.

Des conséquences relatives à l'interprétation et à l'utilisation en clinique des résultats obtenus au cours des recherches des différentes sensibilités de ces germes aux antibiotiques ont été exposées tout au long de ce travail.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pour le Doyen :
L'Assesseur,
R. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
R. SARIC.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 20 Juillet 1954.
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abern, J., Burnell, J. M. & Kirby, W. M. M., Lack of interference of chloramphenicol with penicillin in an hemolytic streptococcal infection in mice. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med., U. S. A.*, 1952, **79**, 568-571.
2. Alexander, H. E., Guides to optimal therapy in bacterial meningitis. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1953, **152**, 662-666.
3. Armstrong, C. W. J. & Lanner, A. E., The effect of combination of antibiotics on *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus vulgaris in vitro* and *in vivo*. *Journ. Lab. Clin. Med.*, 1951, **37**, 584.
4. Bachman, M., *In vitro* studies on possible synergistic action between Penicillin and bacitracin. *Journ. Clin. Invest.*, 1949, **28**, 864-866.
5. Bartell, P., Interference of aureomycin with the activity of penicillin *in vivo*. *Journ. Infect. Dis., U. S. A.*, 1952, **90**, 273-278.
6. Benhamou, E. & Sorrel, H., L'association des antibiotiques fungiques dans le traitement des maladies infectieuses. *Presse Méd.*, 1951, **59**, 1591-1593.
7. Bigger, J. W., Synergism and antagonism as displayed by certain antibacterial substances. *The Lancet*, 1950, **80**, 46.
8. Bliss, E. A., Warth, P. T. & Long, P. H., Studies of contributions of antibiotics *in vitro* and in experimental infections in mice. *Bull. of the Johns Hopkins Hosp.*, 1952, **90**, 149-169.
9. Boyer, F., Cottet, J. & Saviard, M., Action thérapeutique des associations sulfamidées. *Presse Médicale*, 1953, **61**, 1039-1040.
10. Burnell, J. M. & Kirley, W. M. M., Turbidimetric measurement of the combined action of antibiotic on enterococci. *Antib. Chem.*, 1951, **1**, 405-408.
11. Cates, J. E., Christie, R. V. & Garrod, L. P., Penicillin-resistant subacute bacterial endocarditis treated by a combination of penicillin and streptomycin. *Brit. Med. Journ.*, 1951, **1**, 653-656,

12. Chabbert, Y., Sensibilité aux antibiotiques de 700 souches de germes aérobies titrées en 1950. *Ann. Inst. Past.*, 1951, **80,** 627-632.
13. Chabbert, Y., Action des associations d'antibiotiques sur les germes aérobies. *Ann. Inst. Past.*, 1953, **84,** 545-561.
14. Chabbert, Y., Terrial, G. & Schutzenberger, Evolution de la sensibilité aux antibiotiques des germes isolés chez les malades de ville, de 1949 à 1952. *Ann. Inst. Past.*, 1953, **84,** 952-955.
15. Chabbert, Y., Boyer, F. & Dechavassine, M., Détermination de la sensibilité microbienne aux sulfamides par une méthode de disques séchés. *Ann. Inst. Past.*, 1953, **85,** 56-63.
16. Chabbert, Y., Technique simplifiée pour l'étude des associations d'antibiotiques. *Ann. Inst. Past.*, 1953, **85,** 122-125.
17. Chabbert, Y., Détermination de la sensibilité microbienne aux sulfamides. Recherche des associations synergiques. *Annales de Biol. Clin.*, 1953, **11,** 555.
18. Chaptal, J., Brunel, D., Jean, R., Puech, R., Loubatières, R. & Abran, D., Staphylococcies pulmonaires du premier âge : quinze observations récentes dont douze d'évolution mortelle. Confrontation anatomo-clinique et radiologique. *Arch. franç. Pédiat.*, 1952, **9,** 856.
19. Despois, R. & Pinnert, S., Potentialisation de la pénicilline par différents antibiotiques *in vitro*. *C. R. Soc. Biol.*, 1950, **144,** 23.
20. Donzelot, E., Kaufman, H. & Montouchet, P., Sur un cas d'endocardite infectieuse maintenu apyrétique par l'auréomycine (850 g en un an) et guéri par une thérapeutique antibiotique complexe. *Bull. et Mém. de la Soc. de Méd. des Hôp. de Paris*, 1951, **67,** 1185-1189.
21. Eisenberg, G., Alexander, J. D. & Flippini, H. F., Combined antibiotic therapy in refractory urinary tract infections. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1953, **152,** 1302-1304.
22. Eisenberg, G. M., Flippini, H. F. & O'Loughlin, J. M., Bacterial susceptibility to antibiotics. Relative susceptibility of staphylococci and enterococci to erythromycin, carbomycin and a combination of chlortetracycline, oxytetracycline and chloramphenicol. *Ant. and Chemoth., U. S. A.*, 1953, **3,** 1026-1028.
23. Eisenberg, G. M. & O'Loughlin, J. M., Bacterial susceptibility to antibiotics. Study of activity *in vitro* of combinations of antibiotics. *Amer. Journ. Clin. Path.*, 1953, **23,** 1040-1049.
24. Eisenberg, G. M. & O'Loughlin, J. M., Bacterial susceptibility to antibiotics. Activity of selected combination of antibiotics compared with activity of separate components. *Amer. Jour. Clin. Path.*, 1953, **23,** 1050-1053.

25. Feldman, F. & Annunziata, D., *Staphylococcus aureus* infections in the newborn infant. *Journ. Pediat., U. S. A.*, 1952, **41**, 399-402.

26. Geraci, J. E. & Martin, W. J., Antibiotic therapy of bacterial endocarditis. Successfull short - term (two weeks) combined penicillin-dihydrostreptomycin therapy in subacute bacterial endocarditis caused by penicillin sensitive streptococci. *Circulation U. S. A.*, 1953, **8**, 494-509.

27. Grenier, J., Bavay, J. & Lutier, F., Intérêt de la mesure de la résistance des germes aux antibiotiques associés dans les infections uni- ou pluri-microbiennes. *Presse Médicale*, 1951, **59**, 1477-1478.

28. Gunnison, J. B., Coleman, V. R. & Jawetz, E., Interference of aureomycin and of terramycin with action of penicillin *in vitro*. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1950, **75**, 549.

29. Gunnison, J. B., Jawetz, E. & Coleman, V. R., The effect of combinations of antibiotics on enterococci *in vitro*. *Journ. Lab. Clin. Med.*, 1950, **36**, 900-911.

30. Gunnison, J. B., Sheoky, Mc, Bruff, J. A., Coleman, V. R. & Jawetz, E., Studies on antibiotic synergism and antagonism : the effect *in vitro* of antibiotics on bacteria of varying resistance to single antibiotics. *Journ. Bact.*, 1953, **66**, 150.

31. Hasegava, M., Asano, Y., Hostrino, H., Saito, K., Kawannura, T. & Kaito, Y., Clinical and experimental studies on the combined antibiotic therapy. *Klio. Journ. of Med.*, 1952, **1**, 299.

32. Hunter, T. H., Mechanism of cur of bacterial endocarditis. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1950, **144**, 524-527.

33. Jawetz, E., Gunnison, J. B. & Coleman, V. R., The combined action of penicillin with streptomycin of chloromycetin on enterococci *in vitro*. *Science*, 1950, **111**, 254-256.

34. Jawetz, E. & Speck, R. S., Joint action of penicillin with chloramphenicol on an experimental streptococcal infection in mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1950, **74**, 93.

35. Jawetz, E., Gunnison, J.-B. & Speck, R. S., Studies of antibiotic synergism and antagonism. The interference of aureomycin, chloramphenicol and terramycin with the action of streptomycin. *Amer. Journ. Med. Sc.*, 1951, **222**, 404-412.

36. Jawetz, E., Gunnison, J. B., Speck, R. S. & Coleman, V. R., Studies on antibiotic synergism and antagonism. The interference of chloramphenicol with the action of penicillin. *Arch. Internat. Med.*, 1951, **87**, 349-359.

37. Jawetz, E., Gunnison, J. B., Bruff, J. B. & Coleman, V. R., Studies on antibiotic synergism and antagonism. Synergism among seven antibiotics against various bacteria *in vitro*. *Journ. Bact.*, 1952, **64**, 29.

38. Jones, L. C. & Yow, E. M., The therapeutic effect of erythromycin in endocarditis. Antibiotic Symposium, Washington, 1953, 39.

39. Jopling, W. H. & Schofield, F. D., Failure of antibiotics in a case of staphylococcal bacteriaemia. *Brit. Med. Journ.*, 1953, **846**, 1140.

40. Kirby, W. M. & Ahern, J. J., Studies of antibiotic antagonism. *Journ. Clin. Invest., U. S. A.*, 1952, **31**, 643.

41. Klein, M. & Kalter, S. S., The combined action of penicillin and sulfonamides *in vitro* : the nature of reaction. *Journ. Bact.*, 1946, **51**, 95-105.

42. Klein, M. & Schorr, S., The role of bacterial resistance in antibiotic synergism and antagonism. *Journ. Bact., U. S. A.*, 1953, **65**, 455-465.

43. Lankford, C. E. & Lacy, H., *In vitro* response of staphylococcus to aureomycin, streptomycin and penicillin. *Texas, Rep. Biol. and Med.*, 1949, **7**, 111.

44. Lelong, M. & Alison, F., Etude de 109 cas de pleurésie purulente chez des enfants de moins d'un an. *Arch. franç. Pédiat.*, 1953, **10**, 377-421.

45. Lepper, M. H. & Dowling, H. F. (Chicago), Treatment of pneumococcic meningitis with penicillin compared with penicillin + aureomycin : Studies including observations on an apparent antagonism between penicillin and aureomycin. *Arch. Ind. Med. U. S. A.*, 1951, **88**, 488-494.

46. Lepper, M. H., Jackson, C. G. & Dowling, H. F., Effectiveness of treatment of pneumococcic infection on mice with a combination of multiple doses of aureomycin and penicillin administered over a three days period. *Journ. Lab. Chim. Med., U. S. A.*, 1952, **40**, 820.

47. Levaditi, C., La terramycine. 1 vol., J.-B. Baillière, édit., Paris, 1953.

48. Levaditi, C. & Evens, H., Recherches sur la résistance hétérologue des bactéries à l'égard des divers antibiotiques. *Revue d'Immunologie*, 1953, **17**.

49. Martin, R., Sureau, B. & Chabbert, Y., Intérêt au cours des maladies microbiennes de l'étude du pouvoir bactéricide des antibiotiques sur les germes. L'Association antibiotique de choix. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1952, **68**, 1192-1201.

50. Martin, R., Chabbert, Y. & Sureau, B., Les associations d'antibiotiques. Etude et valeur de leurs pouvoirs bactériostatiques et bactéricides. Applications cliniques. *Presse Médicale*, 1953, **61**, 168-171.

51. Martin, R. & Chabbert, Y., La lutte engagée entre les staphylocoques et les antibiotiques. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1953, **136**, 241.

52. Migahara, B., Carkner, K. & Clapper, W., Cross resistance in staphylococci and the effect of combinations of antibiotics on resistant strains. *Journ. Lab. Clin. Med., U. S. A.*, 1953, **41**, 550-558.

53. Miles, C. P., Coleman, V. R., Gunnison, J. B. & Jawetz, E., Antibiotic synergism required the simultaneous presence of both members of a synergistic drug pair. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1952, **78**, 738-741.

54. Mollaret, L. & Warluzel, Y., Echec des antibiotiques *in vitro*. Action nette des sulfamides sur le bacille pyocyanique. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, séance du 15 juin 1954.

55. Molomet, N., Prigal, S., Heber, A. & Hirsch, H., Action of combinations of sub-effective doses of antibiotics on bacteria isolated from patients. *Antibiotics and Chemotherapy*, 1953, **3**, 249-253.

56. Nichol, A. C., Bactericidal action of streptomycin mixtures *in vitro*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1948, **69**, 477-478.

57. Ortona, L. & Sorice, F., Azione dell' associazione penicillina-eritromicina nei confronti staphilococchi pathogeni penicillino-resistenti. *Boll. Int. Ser. Milanese*, 1953, **32**, 489.

58. Peyre, M^lle^ M. & Velu, H., Les associations d'antibiotiques et leur appréciation par diffusion. *Revue Immunol.*, 1952, **16**, 144.

59. Price, L. W., Randall, W. A., Welch, H. & Chandler, W. L., Studies of the combined action of antibiotics and sulfonamides. *Ann. Journ. Publ. Health*, 1949, **39**, 340.

60. Pulastri, E. S. & Baker, H. S., *In vitro* effects on gram negative bacteria of streptomycin combined with penicillin or sulfadiazine. *Journ. Lab. a Clin. Med.*, 1949, **34**, 186.

61. Rantz, L. A. & Randall, E., Antibiotic synergism and *Staphylococcus aureus*. *Antib. and Chem.*, 1952, **2**, 645-652.

62. Reid, J. D., Jones, M. M. & Bryce, E. C. (Richmond Virginia), A study of the comparative activity of five antibiotics alone and in certain combination against *E. coli, Aerobacter aerogenes, P. aeruginosa* and *Proteus*. *Antibiot. and Chemistry, U. S. A.*, 1952, **2**, 351-356.

63. Renoux, G. & Roux, J., Bactériostase *in vitro* des *Brucella* par la terramycine ou la streptomycine seules ou associées au Dithioglycérol. *Ann. Inst. Pasteur*, 1951, **80**, 680-683.

64. Richou, R., Cerbeaux, C. & Schlaepfer, J., Sur l'action bactériostatique et bactéricide *in vitro* de différents mélanges d'antibiotiques. *C. R. Acad. Sc., Paris*, 1951, **233**, 454-456.

65. Rio, Gr. & Canazza, S., Azione ecrubinata degli antibioticid *in vitro effeti di scruma*, potenziamento col interferenza nelle associazioni della penicillina con altri antibiotici. *Boll. Int. Ser. Milanese*, 1953, **32**, 222-231.

66. Roux, J. & Renoux, G., Action de l'association chloramphénicol-auréomycine sur les *Brucella in vitro*. *C. R. Soc. Biol. franç.*, 1951, **145**, 264-265

67. Schweinburg, F. B. & Rutenburg, A. M., *In vitro* sensitivity of bacteria to sulfonamid combinations as compared to single sulfonamides. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1950, **74**, 480.

68. Servantie, L., Bentégeat, J., M^lle Dutoye & Marc, Y., Détermination du pouvoir bactéricide des antibiotiques et de leurs associations par la méthode de Chabbert. *Journ. de Méd. de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 1953, **130**, 1151-1160.

69. Shlaes, W. H., Volini, I. F., Felsenfeld, O. & Burbidge, E., The antibacterial action of combinations of penicillin and sulfonamides. 11 clinical observations. *Antib. and Chem., U. S. A.*, 1952, **2**, 125-129.

70. Speck, R. S., Jawetz, E. & Gunnison, J. B., Studies of antibiotic synergism and antagonism. The interference of aureomycin or terramycin with the action of penicillin in infections of mice. *Arch. Intern. Med., U. S. A.*, 1951, **88**, 168-174.

71. Spicer, S. & Blitz, D., A study of the response bacterial population to the action of penicillin, a quantitative determination of its effects on the organism. *Journ. Labor. a. Clin. Med.*, 1948, **33**, 417-429.

72. Spies, H. W., Dowling, H. F., Lepper, M. H., Wolfe, C. K. & Caldwell, R., Aureomycin in the treatment of bacterial endocarditis : Report of nine cases togetber with a study of the synergistic action of aureomycin and penicillin in one case. *Arch. Intern. Med.*, 1951, **87**, 66-78.

73. Waisbren, B. A. & Carr, C., Penicillin and chloramphenicol in the treatment of infection due to *Proteus* organissis. *The Amer. Journ. Med. Sc.*, 1952, **223**, 418.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

AVANT-PROPOS 1

PREMIÈRE PARTIE

Rappel des notions actuelles concernant l'action des antibiotiques sur les bactéries. Les techniques.

DEUXIÈME PARTIE

Etude de la sensibilité aux antibiotiques des microbes isolés en clinique.

GÉNÉRALITÉS 21

CHAPITRE PREMIER. — ETUDE DE L'ACTION BACTÉRIOSTATIQUE DES ANTIBIOTIQUES 23

I. — Germes prélevés au cours d'affections urinaires.. 25

II. — Germes prélevés au cours d'affections pyogènes.. 29

III. — Germes prélevés au cours d'affections ophtalmologiques et oto-rhino-laryngologiques 35

IV. — Applications cliniques de l'étude de la sensibilité des germes à l'action bactériostatique des antibiotiques 39

CHAPITRE II. — ETUDE DE L'ACTION BACTÉRICIDE DES ANTIBIOTIQUES ET DE LEURS ASSOCIATIONS 41

I. — Généralités 41

II. — Comparaison des sensibilités aux actions bactériostatiques et bactéricides pour des germes soumis aux deux études 45

a) Comparaison des sensibilités des germes aux actions bactériostatique et bactéricide de la pénicilline 47

Pages

b) Comparaison des sensibilités des germes aux actions bactériostatique et bactéricide de la streptomycine 49

c) Comparaison des sensibilités des germes aux actions bactériostatique et bactéricide du chloramphénicol 56

d) Comparaison des sensibilités des germes aux actions bactériostatique et bactéricide de la terramycine 61

e) Considérations générales sur l'étude des comparaisons des sensibilités aux actions bactériostatique et bactéricide des antibiotiques 64

III. — Etude des règles concernant les relations entre l'action des antibiotiques et l'action de leurs associations 65

CHAPITRE III. — ETUDE « IN VITRO » DE L'ACTION GLOBALE PROLONGÉE DES ANTIBIOTIQUES ET DE LEURS ASSOCIATIONS SUR DES GERMES ISOLÉS EN CLINIQUE 86

I. Généralités 86

II. Action globale prolongée des antibiotiques sur les staphylocoques 89

a) Pénicilline 89

b) Streptomycine 90

c) Chloramphénicol 93

d) Terramycine 95

e) Association pénicilline-streptomycine 96

f) Association pénicilline-chloramphénicol 98

g) Association pénicilline-terramycine 99

h) Association streptomycine-chloramphénicol 100

i) Association streptomycine-terramycine 101

j) Association chloramphénicol-terramycine 102

III. — Action globale prolongée des antibiotiques sur les entérocoques 107

a) Pénicilline 107

b) Streptomycine 107

c) Chloramphénicol 107

d) Terramycine 108

e) Association pénicilline-streptomycine 108

f) Association pénicilline-chloramphénicol 108

Pages

g) Association pénicilline-terramycine 109
h) Association streptomycine-chloramphénicol 110
i) Association streptomycine-terramycine 110
j) Association chloramphénicol-terramycine 110

IV. — Action globale prolongée des antibiotiques sur les germes du genre *Escherichia* 112
a) Pénicilline 112
b) Streptomycine 115
c) Chloramphénicol 122
d) Terramycine 125
e) Association pénicilline-streptomycine 127
f) Association pénicilline-chloramphénicol 128
g) Association pénicilline-terramycine 128
h) Association streptomycine-chloramphénicol 128
i) Association streptomycine-terramycine 129
j) Association chloramphénicol-terramycine 129
k) Conclusions 130

V. — Action globale prolongée des antibiotiques sur les germes suivants : 2 *Aerobacter aerogenes*, 2 *Klebsiella*, 2 *Paracolobactrum coliformes*, 2 *Salmonella typhi*, 1 *Shigella alcalescens* et 4 *Achromobacter* 132
a) Action de la pénicilline seule 132
b) Action de la streptomycine seule 133
c) Action du chloramphénicol 136
d) Action de la terramycine 137
e) Action de l'association pénicilline-streptomycine. 139
f) Action de l'association pénicilline-chloramphénicol 139
g) Action de l'association pénicilline-terramycine... 140
h) Action de l'association streptomycine-chloramphénicol 141
i) Action de l'association streptomycine-terramycine. 141
j) Action de l'association chloramphénicol-terramycine 142

VI. — Action globale prolongée des antibiotiques sur les *Proteus* 144
a) Pénicilline 144

Pages

b) Streptomycine 147
c) Chloramphénicol 148
d) Terramycine 150
e) Association pénicilline-streptomycine 151
f) Association pénicilline-chloramphénicol 152
g) Association pénicilline-terramycine 153
h) Association streptomycine-chloramphénicol 154
i) Association streptomycine-terramycine 155
j) Association chloramphénicol-terramycine 156
k) Conclusions 156

VII. — Conclusions générales de l'étude de l'action prolongée des antibiotiques 159

VIII. — Considérations générales sur l'action globale prolongée des antibiotiques sur les germes 162

CHAPITRE IV. — ETUDE DE LA SENSIBILITÉ DES GERMES A L'ACTION DES SULFAMIDES 166

CHAPITRE V. — APPLICATION A LA CLINIQUE DES RÉSULTATS OBTENUS AU COURS DES RECHERCHES DE LA SENSIBILITÉ DES GERMES AUX ANTIBIOTIQUES 172

a) Dans quels cas faut-il rechercher la sensibilité des germes à l'action bactériostatique des antibiotiques ? 173
b) Dans quels cas faut-il rechercher la sensibilité des germes à l'action bactéricide des antibiotiques ?.. 174
c) Dans quels cas faut-il rechercher l'action globale prolongée *in vitro* des antibiotiques ? 175
d) Dans quels cas faut-il rechercher la sensibilité à l'action des sulfamides ? 176
e) Conclusion 176

CONCLUSIONS GÉNÉRALES 177

BIBLIOGRAPHIE 181

Bordeaux. — Imp. E. DROUILLARD, place de la Victoire, 3.